

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7680966号
(P7680966)

(45)発行日 令和7年5月21日(2025.5.21)

(24)登録日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 J	63/00 (2006.01)	C 0 7 J	63/00
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 K	39/02 (2006.01)	A 6 1 K	39/02
A 6 1 K	39/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/12
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00
		H	
		請求項の数 17 (全122頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-572368(P2021-572368)	(73)特許権者	521530842
(86)(22)出願日	令和2年6月1日(2020.6.1)		梁 碧惠
(65)公表番号	特表2022-536296(P2022-536296		台湾台北市徐州路17号941室
	A)	(74)代理人	100094569
(43)公表日	令和4年8月15日(2022.8.15)		弁理士 田中 伸一郎
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/093784	(74)代理人	100103610
(87)国際公開番号	WO2020/244483		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(87)国際公開日	令和2年12月10日(2020.12.10)	(74)代理人	100109070
審査請求日	令和5年2月14日(2023.2.14)		弁理士 須田 洋之
(31)優先権主張番号	62/856,729	(74)代理人	100119013
(32)優先日	令和1年6月3日(2019.6.3)		弁理士 山崎 一夫
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき
		(74)代理人	100111796
			弁理士 服部 博信
		最終頁に続く	

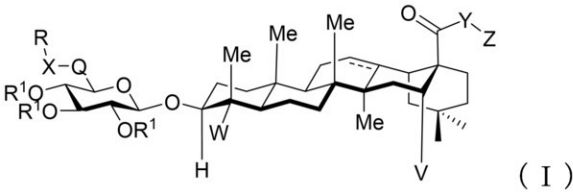
(54)【発明の名称】 サポニン共役体及びそれを含むワクチン又は医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式（I）で表されるサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



（ここで、
==

は、単結合又は二重結合であり、
Wは、メチル基（Me）、-CHO、

、-CH₂OR^x、又は-C(=O)R^yであり、ここで、R^xは、独立に、水素であるか、
又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、

エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、 R^y は、アルキル、ベンジル、シリル、アルコキシ及びアルキルカーボネートからなる群から選ばれ、

Vは、 $-H$ 又は $-OH$ であり、

Yは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、又は $-NH-$ であり、

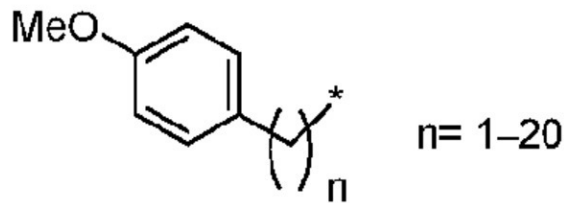
Qは、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=N-OH)-$ 、又は $-C(=N-OMe)-$ であり、

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、又は $-O-C(=O)-$ であり、

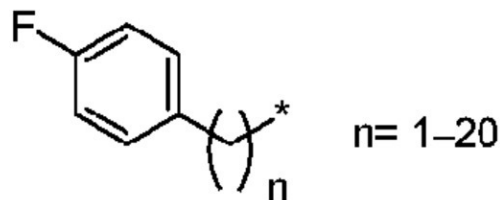
Rは、

【化2】

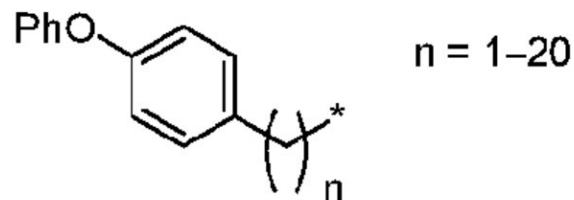
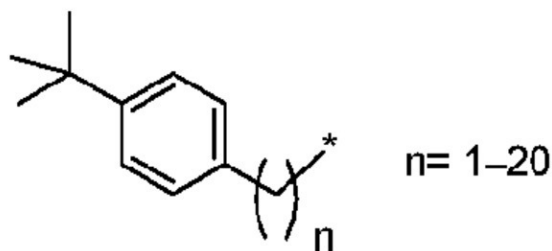
10



20

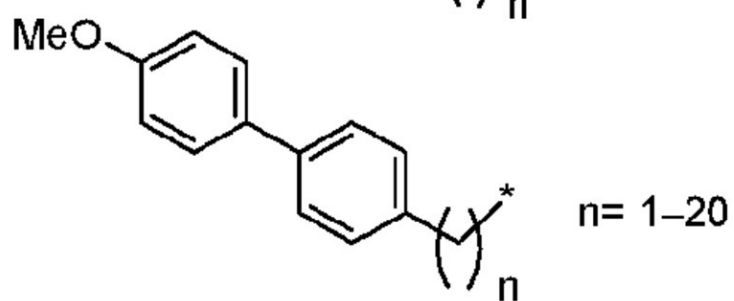
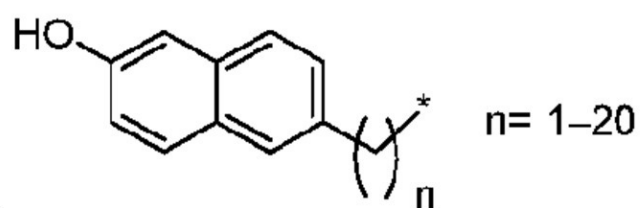
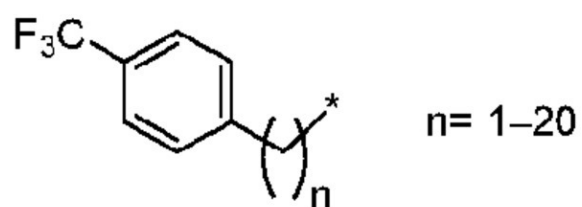
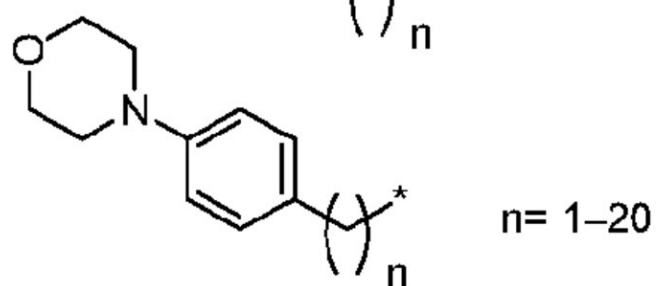
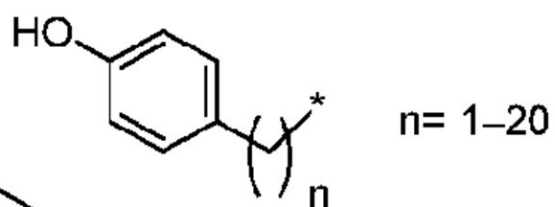
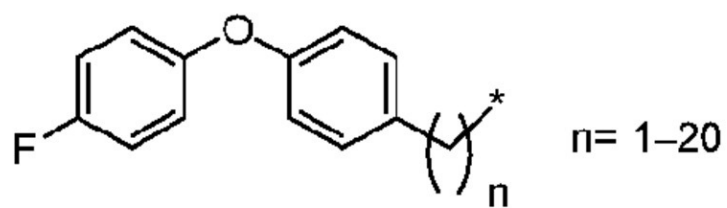


30



40

50



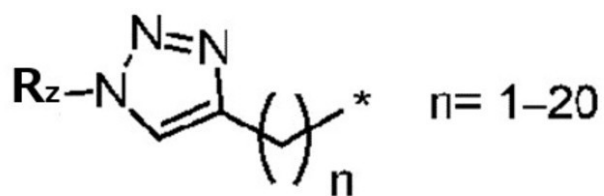
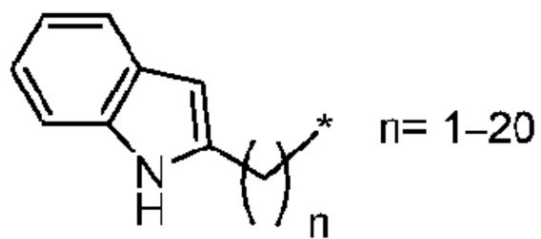
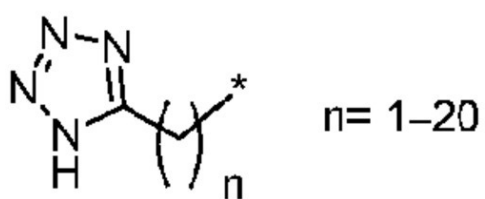
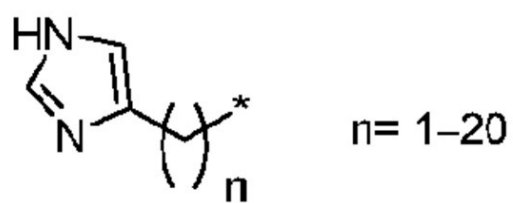
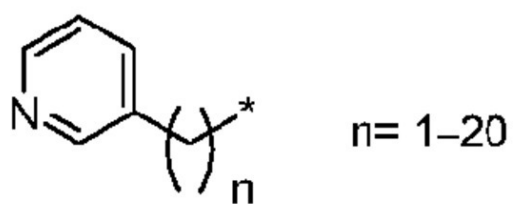
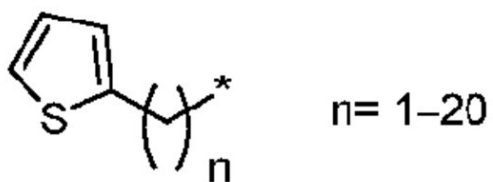
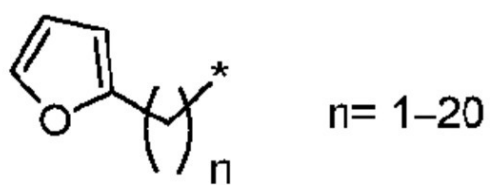
10

20

30

40

50



及び

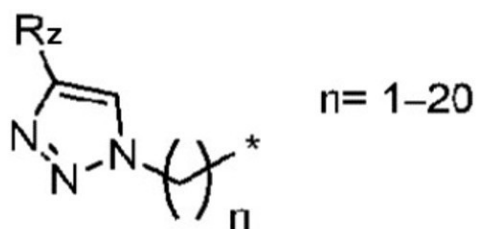
10

20

30

40

50



からなる群から選ばれ、

ここで、 R_z は、アルキルである、

また、 Q が $-CH_2-$ であり、 X が $-O-(C=O)-$ であり、かつ、 R がアリール脂肪族基又はアリールに属する場合、 $Q-X-R$ は、式： $Q-(C=O)-O-R$ で表される配置であり、

R^1 は、独立に、水素であるか、又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

Z は、アミン、アミド、アシル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、脂肪族、ヘテロ脂肪族、環式脂肪族及びヘテロシクリルからなる群から選ばれる基で任意に置換された線状もしくは分岐状のオリゴ糖である。)

【請求項 2】

Z は、線状四糖又は線状三糖であり、一つ目の糖残基は、 Y に直接に連結する、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

W は、 $-CHO$ であり、 V は、 $-OH$ である、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Q は、 $-C(=O)-$ であり、 X は、 $-NH-$ である、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

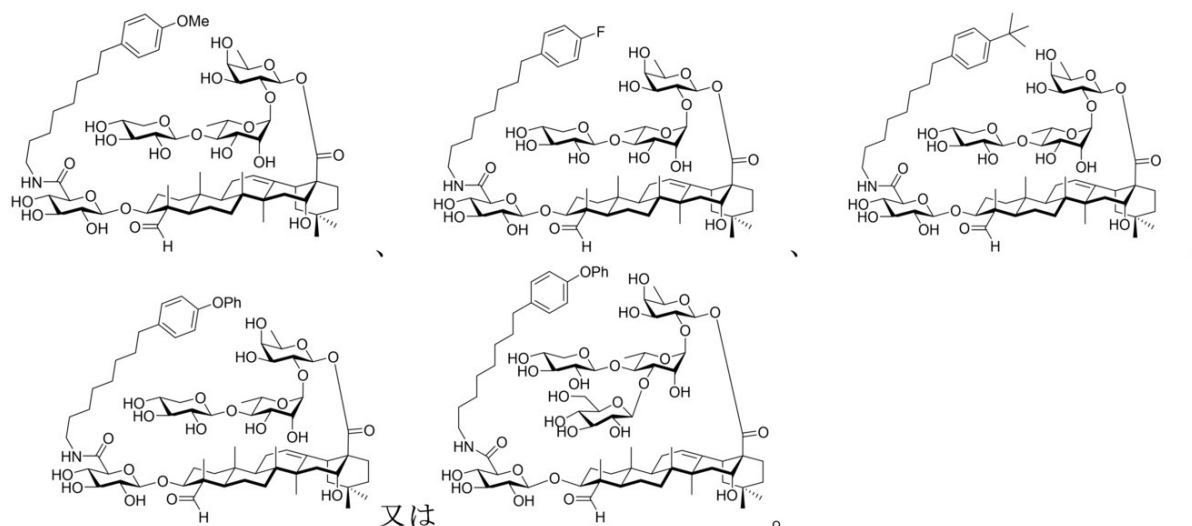
【請求項 5】

Q は、 $-CH_2-$ であり、 X は、 $-O-C(=O)-$ である、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

下記の構造を有する、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



10

20

30

40

50

【請求項 7】

抗原と、請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩とを含む、ワクチン組成物。

【請求項 8】

追加のアジュバントをさらに含む、請求項 7 のワクチン組成物。

【請求項 9】

薬学的に許容される担体又は希釈剤をさらに含む、請求項 7 のワクチン組成物。

【請求項 10】

前記抗原は、細菌性抗原、ウイルス関連抗原及び腫瘍関連抗原からなる群から選ばれる、請求項 7 のワクチン組成物。

【請求項 11】

前記細菌性抗原は、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、パラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*)、気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、ボレリアブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ボレリア属 (*Borrelia* spp.)、クラミジアトラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、クラミジア肺炎 (*Chlamydia pneumoniae*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、マイコプラズマニューモニアエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、連鎖球菌属 (*Streptococcus* spp.)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*)、エンテロコッカスフェカリス (*Enterococcus faecalis*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、ナイセリア淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、サルモネラ属 (*Salmonella* spp.)、腸チフス菌 (*Salmonella typhi*)、コレラ菌 (*Vibrio cholera*)、ペスト菌 (*Pasteurella pestis*)、カンピロバクター属 (*Campylobacter* spp.)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、クロストリジウム属 (*Clostridium* spp.)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、コリネバクテリウムジフテリア (*Corynebacterium diphtheria*)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium* spp.)、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、トレポネマ属 (*Treponema* spp.)、レプトスピラ属 (*Leptospira* spp.)、軟性下疳菌 (*Hemophilus ducreyi*)、ヘモフィルスインフルエンザ (*Hemophilus influenza*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、赤痢菌属 (*Shigella* spp.)、エールリヒア属 (*Ehrlichia* spp.)、リケッチア属 (*Rickettsia* spp.) 及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選ばれる細菌に関連する抗原である、請求項 10 に記載のワクチン組成物。

【請求項 12】

前記ウイルス関連抗原は、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、エプスタインバーウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (*varicella-zoster virus*)、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、 α ウイルス、フラビウイルス、ブニヤウイ

10

20

30

40

50

ルス、狂犬病ウイルス、アレナウイルス、フィロウイルス、H I V 1、H I V 2、H T L V - 1、H T L V - I I、F e L V、ウシ L V、F e I V、イヌジステンパーウイルス、イヌ感染性肝炎ウイルス、ネコカリシウイルス、ネコ鼻気管炎ウイルス、T G Eウイルス、口蹄疫ウイルス、コロナウイルス、デング熱ウイルス、ファビウイルス及びそれらの任意の組み合わせでからなる群から選ばれるウイルスに関連する抗原である、請求項 10 に記載のワクチン組成物。

【請求項 13】

前記腫瘍関連抗原は、殺された腫瘍細胞及びその溶解物 (l y s a t e)、M A G E - 1、M A G E - 3 及びそれらのペプチド断片、ヒト絨毛性ゴナドトロピン及びそのペプチド断片、癌胎児性抗原及びそのペプチド断片、 α フェトプロテイン及びそのペプチド断片、膵臓癌胎児性抗原及びそのペプチド断片、前立腺特異的抗原及びそのペプチド断片、M U C - 1 及びそのペプチド断片、C A 1 2 5、C A 1 5 - 3、C A 1 9 - 9、C A 5 4 9、C A 1 9 5 及びそれらのペプチド断片、前立腺特異的膜抗原及びそのペプチド断片、扁平上皮癌抗原及びそのペプチド断片、卵巣ガン抗原及びそのペプチド断片、膵臓ガン関連抗原及びそのペプチド断片、H e r 1 / n e u 及びそのペプチド断片、g p - 1 0 0 及びそのペプチド断片、変異型 K - r a s タンパク質及びそのペプチド断片、変異型 p 5 3 及びそのペプチド断片、短縮型上皮成長因子受容体、キメラタンパク質 p 2 1 0^{BCR-ABL}、S T n、T n、L e w i s^x、L e w i s^y、T F、G M 1、G M 2、G D 2、G D 3、G b 3、K H - 1、G l o b o - H、S S E A - 4、並びにそれらの任意の混合物からなる群から選ばれる抗原である、請求項 10 に記載のワクチン組成物。

【請求項 14】

1 種以上の請求項 1 に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

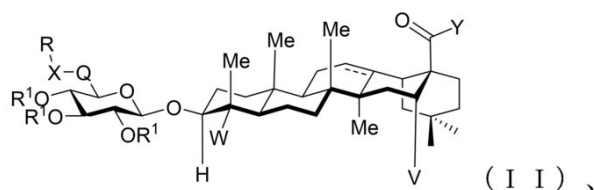
【請求項 15】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

式 (I I) で表されるサポニン共役体中間体又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】

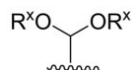


【ここで、

==

は、単結合又は二重結合であり、

W は、メチル基 (M e)、- C H O、



、- C (= O) R^y、又は - C H₂ O R^x であり、ここで、R^x は、独立に、水素であるか、又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート、及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、R^y は、アルキル、ベンジル、シリル、アルコキシ及びアルキルカーボネートからなる群から選ばれ、

V は、- H 又は - O R^x であり、

Y は、- C H₃、- O H、- S H、- O R⁵、又は - N H₂ であり、ここで、O R⁵ は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル

、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれ、

Qは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ 、又は $-\text{C}(=\text{N}-\text{OMe})-$ であり、

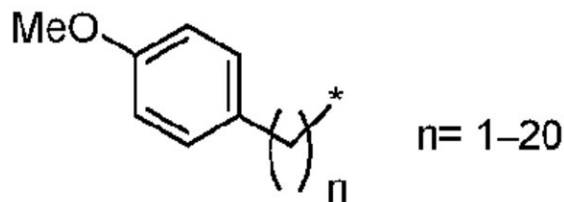
Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ であり、

R^1 は、独立に、水素であるか、又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。

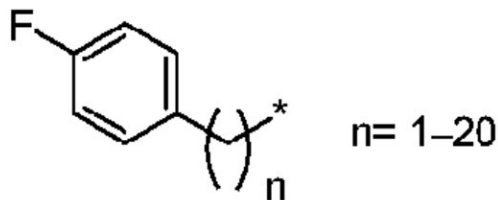
Rは、

【化5】

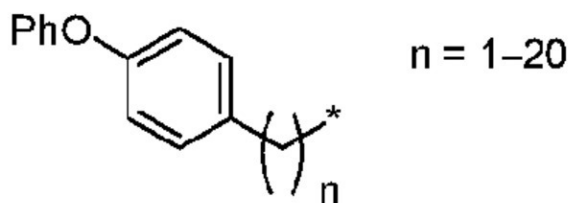
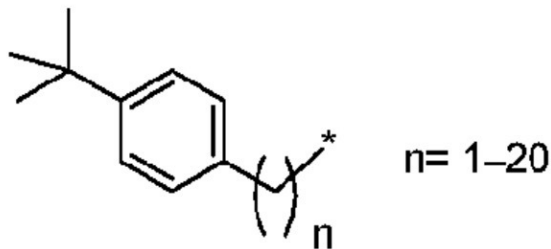
10



20

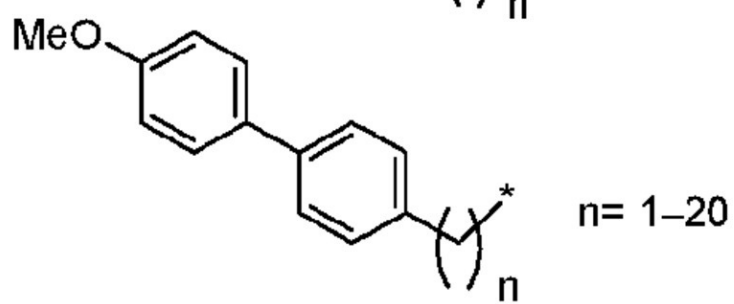
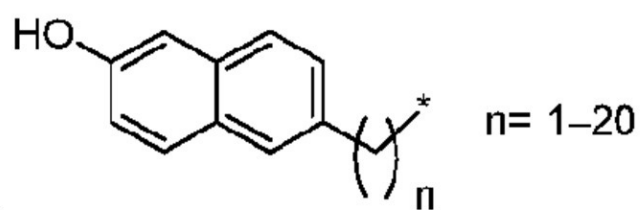
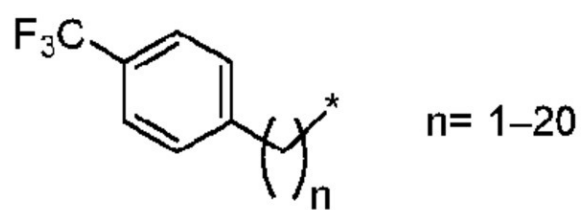
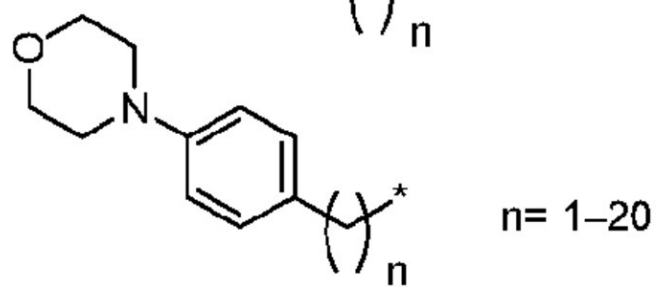
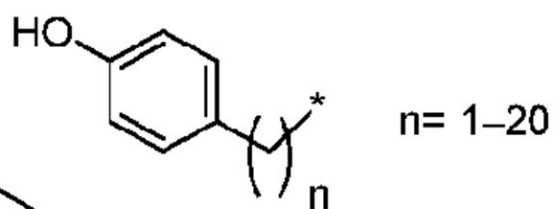
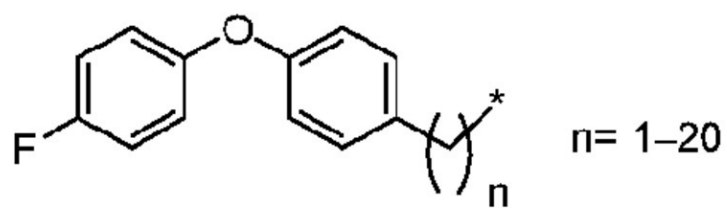


30



40

50



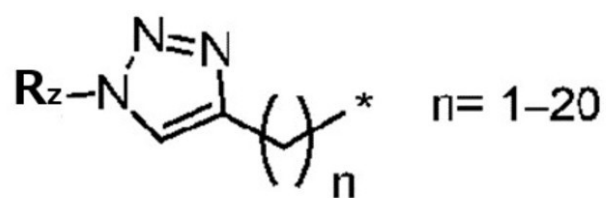
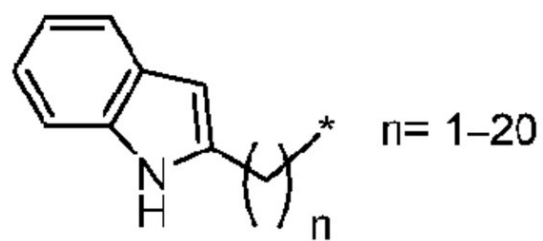
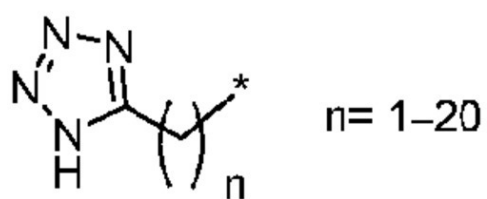
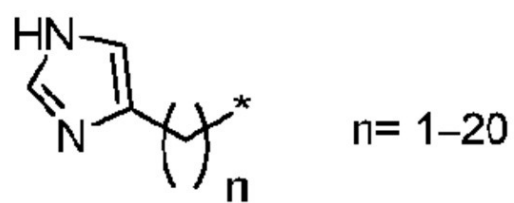
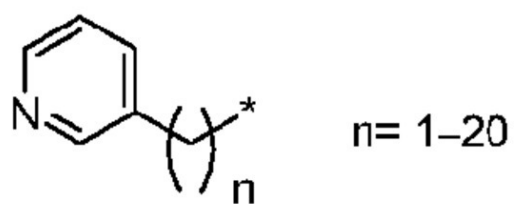
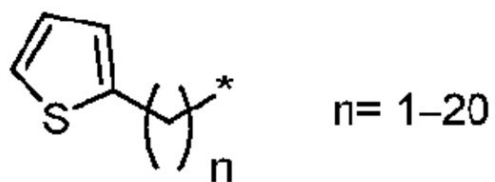
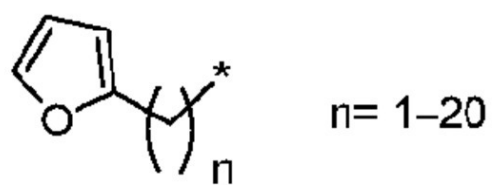
10

20

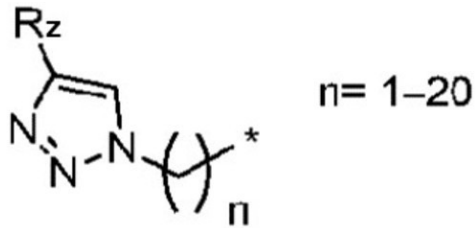
30

40

50



及び



からなる群から選ばれ、 R_z は、アルキルであり、

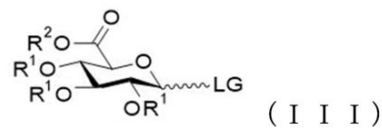
10

ここで、 Q が $-CH_2-$ であり、 X が $-O-(C=O)-$ であり、かつ、 R がアリール脂肪族基又はアリールに属する場合、 $Q-X-R$ は、式： $Q-(C=O)-O-R$ で表される配置である。]

【請求項17】

請求項16に記載の式(II)のサポニン共役体中間体又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式(III)の結構で示される化合物と、式(IV)の結構で示される化合物又はその薬学的に許容される塩とを反応させて、式(II)のサポニン共役体中間体又はその薬学的に許容される塩を得る工程を含む、製造方法。

【化6】



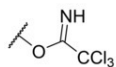
20

【ここで、

R^1 は、独立に、水素であるか、又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。

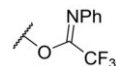
LG は、

脱離基、



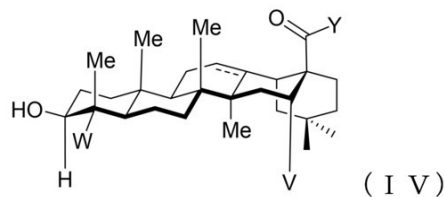
30

又は



である。)]

【化7】



40

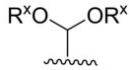
【ここで、

==

は、単結合又は二重結合であり、

W は、メチル基(Me)、 $-CHO$ 、

50



、 $-\text{CH}_2\text{OR}^x$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$ であり、

V は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OR}^x$ であり、

Y は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、又は $-\text{NH}_2$ であり、

ここで、 R^x は、水素であるか、又は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R^y は、アルキル、ベンジル、シリル、アルコキシ及びアルキルカーボネートからなる群から選ばれ、

R^2 は、水素であるか、又は、少なくとも5個の炭素原子を有するアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

OR^5 は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる基である。]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、サポニン共役体、その合成、及びその中間体に関する。また、本発明は、本発明のサポニン共役体を含む医薬組成物、並びに、感染症、癌及び免疫学的障害の治療において前記サポニン共役体又は組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

アジュバントは、現在のワクチンレジメンでの有効性が証明されている。現在の残りの課題は、治療用ワクチンの場合、HIV、マラリア、結核や癌などの複雑な疾患を治療するために、抗原とアジュバントとの組み合わせが体液性免疫と細胞性免疫の両方を提供するのに効果的でなければならないということである。病原体特異的T細胞応答を提供することは、アジュバントが役割を果たす新しい治療用ワクチンを開発するための基本である。しかし、細胞性免疫を誘導するのに十分強力な、臨床使用に対して無毒なアジュバントはほとんどない。

【0003】

キラヤサポニン (Quillaja Saponaria、すなわち、Q. サポニン) は、チリのキラヤサポナリアモリーナ (Quillaja Saponaria Molina) から単離されたトリテルペン配糖体である。Q. サポニンは、気道での体液粘液の生成を強力に刺激し、消化管の炎症を引き起こす。キラヤサポナリア抽出物から、4つの主要なトリテルペノイドグルコシドが単離され、QS-7、QS-17、QS-18、及びQS-21 (キラヤサポニン画分-7、17、18及び21) として同定された^[4]。その後、それらの構造は以下に示すように特定された。これらのサポニンはすべて、同じトリテルペン骨格のキラ酸と隣接する分岐三糖 $\beta\text{-D-Gal-(1}\rightarrow\text{2)-}[\beta\text{-D-Xyl-(1}\rightarrow\text{3)]-}\beta\text{-D-GlcA}$ を3-O位置で共有している。QS-21は、線状四糖部分 $\beta\text{-D-Apif/Xylp-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-D-Xyl-(1}\rightarrow\text{4)-}\alpha\text{-L-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-}\beta\text{-D-}$ を含む28-O位置のFuc及びフコース結合4-O-アシル立体化学的に豊富な脂肪アシル鎖1である。

QS-21とその精製された類似体の構造を示す。

10

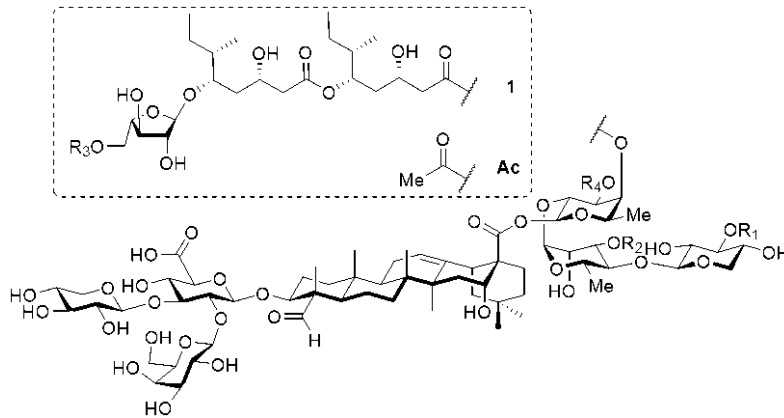
20

30

40

50

【化 1】



化合物	アシル鎖	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
QS-7	Ac	β -D-Apif	β -D-Glcp	N/A	α -L-Rhap
QS-17	1	β -D-Apif	β -D-Glcp	α -L-Rhap	H
QS-18	1	β -D-Apif	β -D-Glcp	H	H
QS-21 _{api}	1	β -D-Apif	H	H	H
QS-21 _{xy1}		β -D-Xylp			

A p i f : アピオフラノース、
 X y l p : キシロピラノース、
 G l c p : グルコピラノース、
 R h a p : ラムノピラノース

【0004】

QS-21は、その効力と最近及び進行中の数百のワクチン臨床試験（マラリア、ヘルペス、アルツハイマー病、HIV-1、黒色腫、乳がん、小細胞肺癌、前立腺がんなど）における好ましい毒性プロファイルにより、免疫応答の増強と用量節約のための有望なアジュバントとして確立されている。しかし、それは、用量制限毒性、不十分な安定性、その作用の分子メカニズムへの不十分な理解、及び高品質の製品の限られた入手可能性という4つの主要な問題は依然として問題があった。

【0005】

GPI-0100は、キラヤ抽出物に由来する半合成サポニン混合物である。粗樹皮抽出物を穏やかな塩基性加水分解下で処理し、次に加水分解的に安定なアミド結合を介して脂肪酸ドデシル鎖と結合させて、GPI-0100を得た。この変更は、確かにこれらの分子に高温でより多くの耐性を与えた。さらに、キラヤ抽出物に固有の毒性は、その免疫学的刺激能力とは切り離されていた。しかし、そのアジュバント活性は低下した。したがって、細胞性免疫を強化し、毒性を低下させるアジュバントの必要性が残っている。本発明は、細胞性免疫において改善された効力を有する新世代のサポニンベースのアジュバントを開発し、これは、既存のものよりも治療用ワクチンと組み合わせるのにより適している。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、本明細書ではサポニン共役体と呼ばれる新規化合物に関する。

【0007】

ある側面で、本発明は、式（I）で表されるサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

20

30

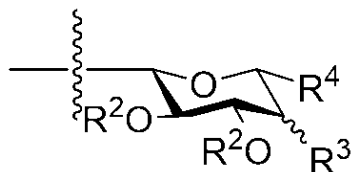
40

50

キルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。)

Zは、水素であるか、環状又は非環状のものであって、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールからなる群から選ばれる任意に置換された部分であるか、又は下記結構を有する炭水化物ドメインである。

【化4】

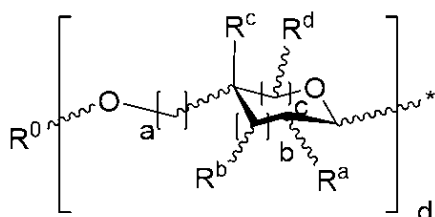


10

ここで、

R²は、各出現において、Hであるか、又は下記結構を有する炭水化物ドメインである。

【化5】



20

ここで、

a、b及びcは、各出現において独立に、0、1、又は2であり、
dは、1～5の整数であり、各d括弧で囲まれた構造は同じでも異なってもよい。ただし、d括弧で囲まれた構造は、フラノース又はピラノース部分を表し、bとcの合計は、1又は2であり、

R⁰は、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

30

R^a、R^b、R^c及びR^dは、各出現において独立に、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^x、NR₂、NHCO Rであるか、又はアシル、C₁～C₁₀脂肪族、C₁～C₆ヘテロ脂肪族、6～10員アリール、アリール脂肪族、独立に窒素、酸素又は硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、並びに独立に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクリルからなる群から選ばれる任意に置換される基である。

R³は、水素、ハロゲン、OH、OR^xであり、

R⁴は、水素、ハロゲン、CH₂OR^xであるか、又はアシル、C₁～C₁₀脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された基であり、

40

R^xは、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。]

【0008】

本発明は、アジュバントの混合物としてのGPI-0100の臨床使用は、構造の複雑さのために制限されており、純粋な形態で単離することが困難であるという認識を包含する。本発明は、GPI-0100の類似体である化合物を提供する。

【0009】

別の態様によれば、本発明の化合物は、アジュバントとして有用であることが示されている。したがって、特定の実施形態において、1つ以上の細菌性抗原、ウイルス関連抗原

50

、原生動物関連抗原又は腫瘍関連抗原と、1つ以上の本発明の化合物とを含むワクチンが提供される。特定の実施形態において、1つ以上の抗原は、薬学的に許容される賦形剤と非共有結合的に関連している。いくつかの実施形態において、1つ以上の抗原は、薬学的に許容される賦形剤に共有結合している。

【0010】

別の態様において、本発明は、対象の抗原に対する免疫応答を増強するために、提供されたワクチンを有効量で前記対象に投与することを含む、抗原に対する免疫応答を増強する方法を提供する。

【0011】

別の実施形態において、本発明は、体液性免疫及び細胞性免疫に対する免疫応答を誘導するサポニン物質を提供する。

10

【0012】

別の実施形態において、本発明は、対象におけるサイトカイン産生を刺激又は増強する方法を提供し、この方法は、とりわけ、本発明の化合物のいずれか1つを対象に投与し、それにより免疫細胞はサイトカインを分泌することを含む。

【0013】

別の態様において、本発明は、提供されたワクチンを対象に投与することを含む、前記対象にワクチン接種する方法を提供する。いくつかの実施形態において、前記対象はヒトである。いくつかの実施形態において、前記ワクチンは経口投与される。他の実施形態において、前記ワクチンは筋肉内投与される。他の実施形態において、前記ワクチンは皮下投与される。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は10～1000 µgである。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は500～1000 µgである。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は100～500 µgである。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は50～250 µgである。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は50～500 µgである。特定の実施形態において、アジュバント化合物の投与量は250～500 µgである。対象がワクチン接種される抗原は、癌関連抗原、細菌性抗原、ウイルス関連抗原、原生動物関連抗原、又は自己抗原であってもよい。

20

【0014】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、医薬組成物は、抗原と本発明のアジュバントとを含むワクチンである。

30

【0015】

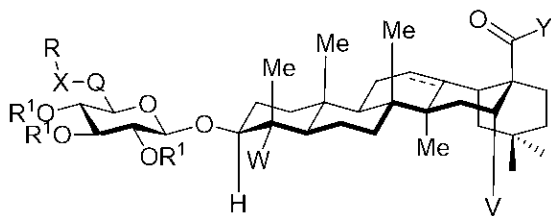
別の態様において、本発明は、本発明の化合物の医薬組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態において、キットは、処方情報を含む。いくつかの実施形態において、そのようなキットは、本発明のアジュバント化合物と別の免疫治療剤（例えば、ワクチン、抗体）との組み合わせを含む。これらの薬剤は、個別にパッケージ化してもよく、一緒にパッケージ化してもよい。キットは、薬を処方するための指示が任意に含まれる。特定の実施形態において、キットは、各薬剤の複数回投与を含む。キットは、対象を1週間、2週間、3週間、4週間又は数ヶ月間治療するのに十分な量の各成分を含んでもよい。特定の実施形態において、キットは免疫療法の1サイクルを含む。特定の実施形態において、キットは、抗原に対して対象を長期間免疫するのに十分な量の医薬組成物を含む。

40

【0016】

一実施形態において、本発明は、式(II)の構造で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供する。

【化 6】

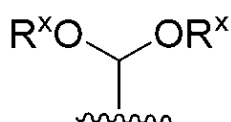


(II)

【ここで、

は、単結合又は二重結合であり、

Wは、Me、-CHO、



、-CH₂OR¹、-C(O)R、又はCH₂OR^xであり、

Vは、水素又は-OR¹であり、

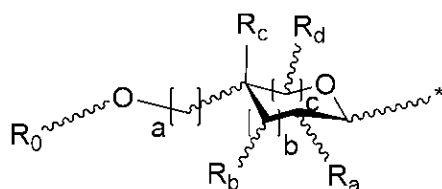
Yは、CH₂、-O-、-S-、-NR-、-NH-であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

Qは、CH₂、C=O、C=N-OH、又はC=N-OMeであり、

Xは、CH₂、-O-、-NR-、-NH-(C=O)-、-S-、又はO-(C=O)-であり、

R¹は、独立に、水素であるか、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であるか、又は下記構造を有する炭水化物である。

【化 7】



（ここで、

a、b、及びcは、各出現において独立に、0、又は1であり、

R₀は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各出現において独立に、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^xであり、R^xは、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。）

Rは、環状又は非環状のものであって、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、アリール脂肪族、環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アリールオキシ脂肪族及びアリールオキシ脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された部分、又はC₁₋₁₈脂肪族、5～10員アリール脂肪族、独立に窒素、酸素又は硫黄から選択1～4

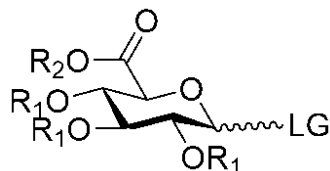
個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール脂肪族、並びに独立に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクリル脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された部分である。]

【0017】

本発明の一実施形態において、式(II)化合物は、とりわけ、以下の工程を含むプロセスによって得ることができる。

式(III)の結構で示される化合物と、式(V)の結構で示される化合物又はその薬学的に許容される塩とを反応させる。

【化8】

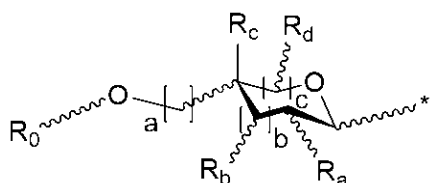


10

(III)

R₁は、独立に、水素であるか、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であるか、又は下記構造を有する炭水化物である。

【化9】



20

ここで、

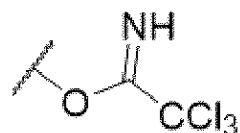
a、b、及びcは、各出現において独立に、0又は1であり、

R₀は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

30

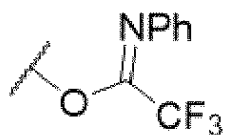
R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各出現において独立に、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^xであり、R^xは、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

LGは、脱離基であり、とりわけ、



40

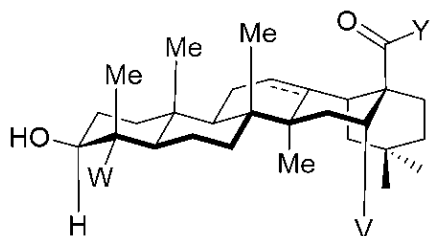
又は



であってもよい。

50

【化 10】



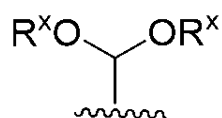
(IV)

ここで、

— — —

は、単結合又は二重結合であり、

Wは、Me、—CHO、



、—CH₂OR、又は—C(O)Rであり、

Vは、水素又は—OR¹であり、

Yは、CH₂、—O—、—NR—、—NH—であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

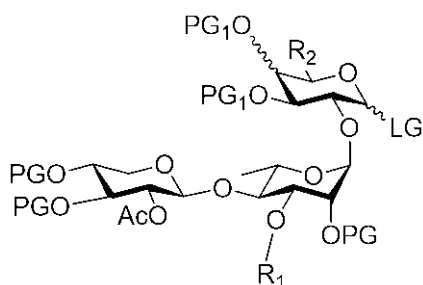
R、R^x又はR¹は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。

【0018】

本発明の一実施形態において、式(I)化合物の一種類は、とりわけ、以下の工程を含むプロセスによって得ることができる。

式(II)化合物と式(V)化合物又はその薬学的に許容される塩とを反応させる。

【化 11】



(V)、

ここで、

PG及びPG₁は、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R₁は、独立に、水素であるか、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であるか、又は下記構造を有する炭水化物である。

10

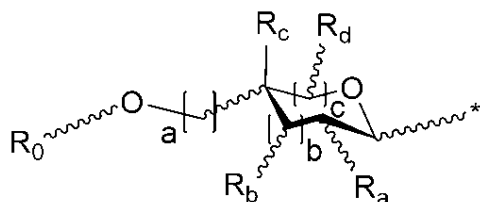
20

30

40

50

【化 1 2】



ここで、

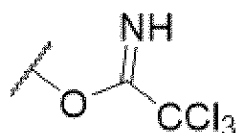
a、b、及びcは、各出現において独立に、0又は1であり、

R₀は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

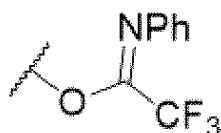
R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各出現において独立に、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^xであり、R^xは、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。

R₂は、独立に、水素、ハロゲン、CH₂OH、又は低アルキル基から選ばれる任意に置換された基であり、

LGは、脱離基であり、とりわけ、



又は



であってもよい。

(定義)

本明細書で使用される場合、特に明記されていない限り、以下の定義が適用される。

【0019】

「立体異性体 (Stereo isomer)」又は「複数の立体異性体 (Stereo isomers)」とは、1つ以上の立体中心でカイラリティの異なる化合物を示す。立体異性体は、エナンチオマー及びジアステロマーを含む。

【0020】

「対象」とは、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物を示す。

【0021】

本明細書で使用される「脂肪族」又は「脂肪族基」又は「脂肪族部分」という用語は、完全に飽和しているかあるいは1つ以上の不飽和単位を含む直鎖（すなわち、非分岐）もしくは分岐の置換もしくは非置換の炭化水素鎖、又は、完全に飽和しているかあるいは不飽和の1つ以上の単位を含み、分子の残りの部分への単一の付着点を有する、芳香族ではない単環式炭化水素又は二環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「脂肪族」又は「シクロアルキル」とも呼ばれる）を意味する。特に指定しない限り、脂肪族基は脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1～12個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1～11個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態

10

20

30

40

50

において、脂肪族基は1～9個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態において、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は1～7個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含み、及びさらに他の実施形態において、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含む。

【0022】

いくつかの実施形態において、環式脂肪族（又は「炭素環」又は「シクロアルキル」とも呼ばれる）とは、完全的に飽和しているかあるいは1つ以上の不飽和単位を含み、分子の残りの部分への単一の付着点を有する、芳香族ではない単環式C-C炭化水素を意味する。適切な脂肪族基は、線状もしくは分岐の置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基及びそれらの複合体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル又は（シクロアルキル）アルケニル）等を含むが、これらに限定されない。

10

【0023】

用語「ヘテロ原子」とは、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素（窒素、硫黄、リン、又はケイ素のいずれかの酸化形態；いずれかの塩基性窒素の四級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えば、N（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるもの）、NH（例えば、ピロリジニルにおけるもの）又はNR⁺（例えばN-置換されたピロリジニルにおけるもの）を含む）を意味する。

20

【0024】

本明細書で使用される用語「不飽和」とは、1つ以上の二重結合を有する部分を意味する。

【0025】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0026】

用語「アシル」は、単独又はより大きな部分の一部として使用され、カルボン酸からヒドロキシ基を除去することによって形成された基を意味する。

【0027】

用語「アリールキル」及び「アリール脂肪族」とは、交換可能に使用され、水素原子がアリール基で置き換えられた脂肪族基を意味する。前記アリール基は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、シンナミル及びジヒドロシンナミルを含むが、これらに限定されない。

30

【0028】

用語「アリール」は、単独又は「アリール脂肪族」、「ヘテロアリール脂肪族」のようにより大きい部分の一部として使用される。

【0029】

用語「アリールオキシ脂肪族」（又は「アラルコキシ、又はアリールコキシ」、又は「アリールオキシアルキル」とも呼ばれる）とは、合計5～14個の環員を有する単環式又は二環式環系を指し、系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、系中の各環には3～7個の環員が含まれる。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用することができる。

40

【0030】

本発明の特定の実施形態において、「アリール」とは、芳香族環系を指し、それは1つ以上の置換基を有してもよいベンジル、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される「アリール」という用語の範囲内には、インダニル、フタリミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチルなどの、芳香環が0個又は1個以上の非芳香環と縮合した基も含まれる。

【0031】

用語「ヘテロアリール」は、単独又はより大きい部分の一部として使用され、例えば、

50

「ヘテロアリーールオキシ」又は「ヘテロアリーール脂肪族」、又は「ヘテロアリーールキル」とは、5～10個の環原子、好ましくは5、6又は9個の環原子を有する基；環状アレイで共有される6、10又は14個の電子を有する基；及び、炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する基；を意味する。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素又は硫黄を指し、窒素又は硫黄のいずれかの酸化型、及び塩基性窒素のいずれかの四級化型を含む。ヘテロアリーール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0032】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリーール」及び「ヘテロアール」は、ヘテロ芳香族環が1つ以上のアリーール、環式脂肪族又はヘテロシクリル環に融合され、結合点がヘテロ芳香族環上にある基も含む。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル及び2H-ピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリーール基は、単環式又は二環式であってもよい。用語「ヘテロアリーール」は、「ヘテロアリーール環」、「ヘテロアリーール基」、又は「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用することができ、これらの用語のいずれも、任意に置換される環を含む。用語「ヘテロアリーール脂肪族」及び「ヘテロアリーールアルキル」とは、ヘテロアリーール部分によって置換された脂肪族基を指し、そのうち、脂肪族及びヘテロアリーール部分は、独立して任意に置換される。

20

【0033】

本明細書で使用される用語「ヘテロ脂肪族」とは、1つ又は2つの炭素原子が独立に1つ以上の酸素、硫黄、窒素又はリンで置き換えられた脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換又は非置換であってもよく、分岐又は非分岐であってもよく、環状又は非環状であってもよく、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環脂肪族」又は「複素環の」基を含む。

30

【0034】

本明細書で使用される用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環」は交換可能に使用され、飽和又は部分的に不飽和の安定な5～7員の単環式又は7～10員の二環式のヘテロシクリル部分を指し、炭素原子に加えて、上記で定義されたように、1個以上、好ましくは1～4個のヘテロ原子を有する。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。一例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和又は部分的に不飽和の環において、窒素は、N（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるもの）、NH（例えば、ピロリジニルにおけるもの）、又は⁺NR（例えば、N-置換されたピロリジニルにおけるもの）であってもよい。

40

【0035】

複素環は、安定した構造をもたらすように任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、任意の環原子を任意に置換することができる。そのような飽和又は部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

50

用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環基」、及び「ヘテロ環部分」は、本明細書に交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール、ヘテロアリール又は環式脂肪族環に融合した基も含まれ、例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルなどがある。ヘテロ環基は、単環式又は二環式であってもよい。

【0037】

用語「ヘテロシクリル脂肪族」は、複素環で置換されたアルキル基を指し、そのうち、脂肪族基及び複素環部分は独立に任意に置換される。

【0038】

本明細書で使用される用語「部分的に不飽和」とは、環部分が少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含むことを指す。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和の部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義されるアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図していない。

【0039】

別の態様において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容される担体（添加剤）及び／又は希釈剤と一緒に調製された、治療有効量の本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む「薬学的に許容される」組成物を提供する。詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、「経口投与型、例えば、水薬投与（水性溶液又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤（例えば、頬、舌下及び全身吸収を標的とするもの）、ボラス剤、粉末剤、顆粒剤、舌に適用するためのペースト剤」、「非経口投与型、例えば、筋肉内、皮下、静脈内又は硬膜外注射による無菌溶液又は懸濁液又は徐放性製剤」、「局所塗布型、例えば、肺、皮膚又は口腔に塗布されるクリーム、軟膏又は徐放性スプレー又はパッチ剤」、「腔内又は直腸内型、例えば、ペッサリー、クリーム又はフォーム剤」、「舌下」、「経眼的な形式」、「経皮的な形式」、又は「鼻、肺及び他の粘膜表面による形式」に適合される形式のものを含む、固体又は液体形態での投与のために特別に調製されてもよい。

【0040】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書では、そのような化合物、組成物、材料、及び／又は剤形を指すために使用され、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題や合併症を伴わずに、人間や動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合ったものである。

【0041】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体」とは、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを意味する。例えば、身体のある部分から身体の別の部分への対象化合物の輸送又は運搬に関与する、液体又は固体の充填剤、賦形剤、希釈剤、又は溶媒封入材料である。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ患者に害を及ぼさないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として使用可能な材料のいくつかの例は、ブドウ糖、乳糖、ショ糖などの糖；コーンスターチやジャガイモ澱粉などの澱粉；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなど；粉末トラガカント；麦芽、ゼラチン；タルク；ココアバターや坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油や大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールやポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤。アルギン酸；パイロジェンフリー水、等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ無水物；並びに製剤に使用される他の非毒性適合物質；が含まれる。

【0042】

本明細書で使用される場合用語「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応なしに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った塩類を指す。薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらによる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 には薬学的に許容される塩が詳しく記載されており、それらは参照により本明細書に組み込まれる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、アミノ基と、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸や過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸やマロン酸などの有機酸とで形成された塩、あるいはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成された塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジペート、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ホルメート、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコン酸塩、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクトビオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルサルフェート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタールネスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミテート、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などである。

10

20

【0043】

他の場合において、本発明の化合物は、1つ以上の酸性官能基を含んでもよく、これにより、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合での用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の比較的に非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、投与ビヒクル又は剤形製造プロセスにおいて原位置で、又は、遊離酸形態の精製化合物を、適切な塩基（例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩）と、アンモニア、又は薬学的に許容される有機一級、二級、三級、又は四級アミンなどと別々に反応させることによって、調製することができる。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びN(C₁₋₄アルキル)塩を含む。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及び対イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリアルスルホン酸塩など）を使用して形成されるアミンカチオンを含む。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。

30

【0044】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、すべての異性体、例えば、構造のエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的な立体配座形態、例えば、各立体中心のRとS配置、ZとE二重結合異性体、及びZとE配座異性体も含む。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、及びエナンチオマー、ジアステレオマー、並びに幾何学的（又は立体配座）混合物は、いずれも本発明の範囲内にある。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内にある。

40

【0045】

提供される化合物は、1つ以上の糖部分を含んでもよい。特に指定しない限り、D構成とL構成の両方及びそれらの混合物は、いずれも本発明の範囲内にある。特に指定しない限り、C結合及びS結合の両方の実施形態ならびにそれらの混合物は、本発明から考えられる。

【0046】

50

さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素又は三重水素による水素の置換、又は ^{13}C 又は ^{14}C に富む炭素による炭素の置換を含む本発明の構造を有する化合物は、いずれも本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、又は本発明による治療薬として有用である。

【0047】

本発明の実施形態によれば、本明細書で使用される用語「保護基」とは、望ましくない化学変換から保護する、潜在的反応性の官能基の一時的な修飾を意味する。そのような保護基の例は、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、及びそれぞれアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールを含む。もちろん、他の適切な保護グループを使用することもできる。さらに、さまざまな保護基がGreene及びWuts（上記）によって説明されている。

10

【0048】

本発明の一実施形態において、保護基は、とりわけ、ヒドロキシ保護基であってもよい。本発明の一実施形態において、ヒドロキシ保護基は、とりわけ、アルキル、アリール、アラルキル、シリル又はアシルラジカルであってもよい。別の実施形態において、保護基は、とりわけ、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、又は*t*-ブチルジフェニルシリルであってもよい。当然ながら、他の適切な保護基を使用することができる。

【0049】

一実施形態において、アラルキルは、非置換であってもよく、置換されていてもよい。別の実施形態において、アラルキルは、とりわけ、アリールメチルであってもよい。別の実施形態において、保護基は、とりわけ、ベンジルであってもよい。別の実施形態において、保護基は、とりわけ、メトキシベンジルであってもよい。別の実施形態において、メトキシベンジルは、とりわけ、パラメトキシベンジルであってもよい。

20

【0050】

本発明の一実施形態において、保護基は、とりわけ、アミノ保護基であってもよい。本発明の一実施形態において、アミノ保護基は、とりわけ、カルバメート、アミド又は*N*-スルホニルアミドであってもよい。別の実施形態において、アミノ保護基は、とりわけ、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、*t*-ブチルオキシカルボニル(tBoc)、ジフェニルイソプロピルオキシカルボニル、*t*-アミルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、 α -ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル又は2-シアノー-*t*-ブチルオキシカルボニルであってもよい。

30

【0051】

さらに、一実施形態において、本発明は、対象における免疫応答を刺激、阻害、抑制又は調節するための方法を提供し、この方法は、とりわけ、本発明の化合物のいずれか1つ又はそれらの任意の組み合わせを対象に投与することを含んでもよい。

【0052】

さらに、一実施形態において、本発明は、対象における免疫応答を刺激、阻害、抑制又は調節するための方法を提供し、この方法は、とりわけ、本発明の化合物のいずれか1つ又はそれらの任意の組み合わせと、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を、対象に投与することを含む。

40

【0053】

さらに、一実施形態において、「医薬組成物」とは、対象における免疫応答を刺激、阻害、抑制又は調節するのに有用な、治療有効量の1つ以上の本発明の化合物と適切な賦形剤及び／又は担体を意味してもよい。

【0054】

一実施形態において、「治療有効量」とは、所与の状態及び投与レジメンに対して治療効果を提供する量を指してもよい。一実施形態において、前記組成物は、当技術分野で知

50

られている任意の方法によって投与することができる。

【0055】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含んでもよい。一般に、「任意に」という用語が前に付いているかどうかにかかわらず、「置換された」という用語は、指定された部分の1つ以上の水素が適切な置換基で置き換えられることを意味する。特に明記しない限り、「任意に置換された」基は、当該基の各置換可能位置に適切な置換基を有してもよく、任意の所与の構造における1つ以上の位置が、特定の基から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよい場合、すべての位置の置換基は、同じであっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成が得られるものである。

10

【0056】

本明細書で使用される用語「非経口投与 (parenteral administration)」及び「非経口的に投与する (administered parenterally)」とは、通常、注射であり、経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射 (injection) 及び注入 (infusion) を含むが、これらに限らない。

【0057】

本明細書で使用される用語「全身投与」、「全身的に投与する (administered peripherally)」、「末梢投与」及び「末梢的に投与する」とは、中枢神経系への直接投与以外の化合物、薬物又は他の物質の投与を意味し、患者のシステムに入るため、代謝及び他の同様のプロセス、例えば、皮下投与に供される。

20

【0058】

用語「純」とは、関連する非標的構造の化合物又は化学的前駆体（化学的に合成された場合）を実質的に含まない化合物を指す。この品質は、「純度」として測定又は表現される場合がある。いくつかの実施形態において、標的化合物は、約30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%、及び0.1%未満の非標的構造又は化学前駆体を有する。

【0059】

用語「炭水化物」とは、糖又は糖のポリマーを指す。用語「糖」、「多糖」、「炭水化物」及び「オリゴ糖」は、交換可能に使用されてもよい。ほとんどの炭水化物は、多くのヒドロキシル基を有するアルデヒド又はケトンであり、通常、分子の各炭素原子に1つのヒドロキシル基がある。炭水化物は、一般的に分子式 $C_nH_{2n}O_n$ を有する。炭水化物は、単糖、二糖、三糖、オリゴ糖、又は多糖であってもよい。最も基本的な炭水化物は、グルコース、ガラクトース、スクロース、リボース、マンノース、アラビノース、キシロース、及びフルクトースなどの単糖である。二糖類は、2つの結合した単糖である。例示的な二糖は、スクロース、ラクトース、セロビオース、及びマルトースを含む。典型的には、オリゴ糖は、3～6個の単糖単位（例えば、ラフィノース、スタキオース）を含み、多糖は6個以上の単糖単位を含む。例示的な多糖類は、デンプン、グリコーゲン及びセルロースを含む。炭水化物は、ヒドロキシル基が除去された2'-デオキシリボース、ヒドロキシル基がフッ素で置き換えられた2'-フルオロリボース、又は窒素含有形態のグルコースであるN-アセチルグルコサミンなどの修飾糖単位を含んでもよい。（例えば、2'-フルオロリボース、デオキシリボース、及びヘキソース）。炭水化物は、多くの異なる形態、例えば、配座異性体、環状形態、非環状形態、立体異性体、互変異性体、アノマー、及び異性体で存在してもよい。

30

40

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1】 サポニンとPEK抗原を使用するか、又はPEK抗原を使用せずに、3回目投与1週間後にELISpotによって検出されたIFN γ （左2グループ）及びIL-2（右2グループ）の分泌プロファイルを示す図である。

【0061】

50

【図2】本発明のサポニンの3回目投与1週間後の、全CD3⁺T細胞個体群内の脾臓IFN γ ⁺（x軸）CD4⁺又はCD8⁺（y軸）のフローサイトメトリー分析を示す図である。

【0062】

【図3】本発明のサポニンの3回目投与1週間後の全CD3⁺T細胞個体群内の脾臓IL-2⁺（x軸）CD4⁺又はCD8⁺（y軸）のフローサイトメトリー分析を示す図である。

【0063】

【図4】本発明のサポニンの3回目投与1週間後の全CD3⁺T細胞個体群内の脾臓TNF α ⁺（x軸）CD4⁺又はCD8⁺（y軸）のフローサイトメトリー分析を示す図である。

【0064】

【図5】T細胞個体群のフローサイトメトリー分析、本発明のサポニンの3回目投与1週間後の全T細胞個体群内の脾臓CD62L⁺（x軸）CD44⁺（y軸）の代表的な散布図を示す図である。CD62L低個体群とCD44高個体群は、メモリーT細胞として分類され、IFN- γ 、TNF- α 又はIL-2を発現する生存可能なCD8⁺脾細胞の頻度が示されている。サイトカイン陽性は、陽性イベントの頻度が対照群の平均 $\pm$ S.E.M.を超えたときに決定された。

10

【0065】

【図6】サポニン46~49、53~56、56 α 、57~62、64、66、77 α 、77 β 、78、79、83、92、95の3回目投与1週間後のT細胞活性化を示し、プールされた脾細胞からの4つのウェルにおけるPEK特異的IFN γ ⁺又はIL-2又はTNF α 細胞を形成するスポットの平均を示す図である。サイトカイン陽性は、陽性イベントの頻度が対照群の平均 $\pm$ S.E.M.を超えたときに決定された。

20

【0066】

【図7】E7特異的IgG抗体を示す図である。PEK／サポニンで免疫化されたC57BL／6マウスの各免疫化後に血清を収集し、血清中のE7タンパク質特異的IgG抗体をELISAによって測定した。10000倍に希釈された各血清のOD₄₅₀値が記録された。値は平均値 $\pm$ S.E.M.（n=3）として表される。

【0067】

【図8】図8（A）は、5日間におけるマウスの体重変化の中央値の百分率を示す図である。値は平均値 $\pm$ S.E.M.（n=5）として表される。図8（B）は、肝臓体細胞指数を示す図であり、図8（C）は、脾臓体細胞指数を示す図である。値は平均値 $\pm$ S.E.M.（n=5）として表される。サポニンアジュバント56の用量を増やして投与されたマウスは、体重変化の中央値の百分率がいずれも5%未満であった。すべての実験群の脾臓体細胞指数及び肝臓体細胞指数は、対照群と比較して変化がなかった。これらのデータでは、サポニン56がワクチンアジュバントとして強力に安全な候補であることを示唆している。

30

【0068】

【図9】雌C57BL／6マウスのE.G7-OVA腫瘍に対するサポニン共役体56を含むOVAワクチンのシグナル用量の効果を示す図である。

【0069】

【図10】インフルエンザワクチンを化合物56と組み合わせて皮下投与（s.c.）及び鼻腔内投与した後、マウスインフルエンザ（PR8）でチャレンジしたマウスの生存率を示す図である。

40

【0070】

【図11】SARS-CoV-2（2 μ g又は10 μ g）及びアジュバント（ミョウバン及び化合物56）を皮下投与したマウスの抗体価を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0071】

サポニン共役体

【0072】

本発明は、上記のように定義された式（I）のサポニン共役体、その合成、及びその中

50

間体に関する。

【0073】

式(I)のサポニン共役体は、以下の合成工程によって合成できる。

【0074】

工程1-1：三糖供与体の合成

【0075】

三糖合成は、キシロシルイミデート1とラムノースアクセプター2を触媒量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ でグリコシル化することにより開始し、58%の収率で二糖3を得た(スキーム1)。その後、チオ二糖3を続いて、フコース4 α とカップリングさせ、58%の収率で所望の三糖5を提供した。さらに、これらの2工程のグリコシル化は、最初に二糖3を結合させ、次にフコース4 α とNISを反応混合物に連続して添加し、三糖5を得るワンポット方式で実行することもできる。三糖5は、室温でモルホリンを使用して選択的に脱保護し、次に無水酢酸でアセチル化した。得られたペンタアセチル化三糖6を水素化分解及びイミデート形成下で進行させて、三糖供与体10を提供した。最適化された三糖アプローチは、キシロース1とラムノース7のカップリングで開始され、二糖8の定量的収率が得られ、続いて加水分解とアセチル化により9が得られた。二糖9とフコース4 α のグリコシル化により、96%の収率で三糖6が得られた。アラビノース含有三糖12及びそのイミデート誘導体13もまた、二糖9及びアラビノース11 α のグリコシル化ならびに以下の水素化分解及びイミデート反応によって合成された。

【0076】

スキーム1：三糖及びその類似体の合成を示す。

10

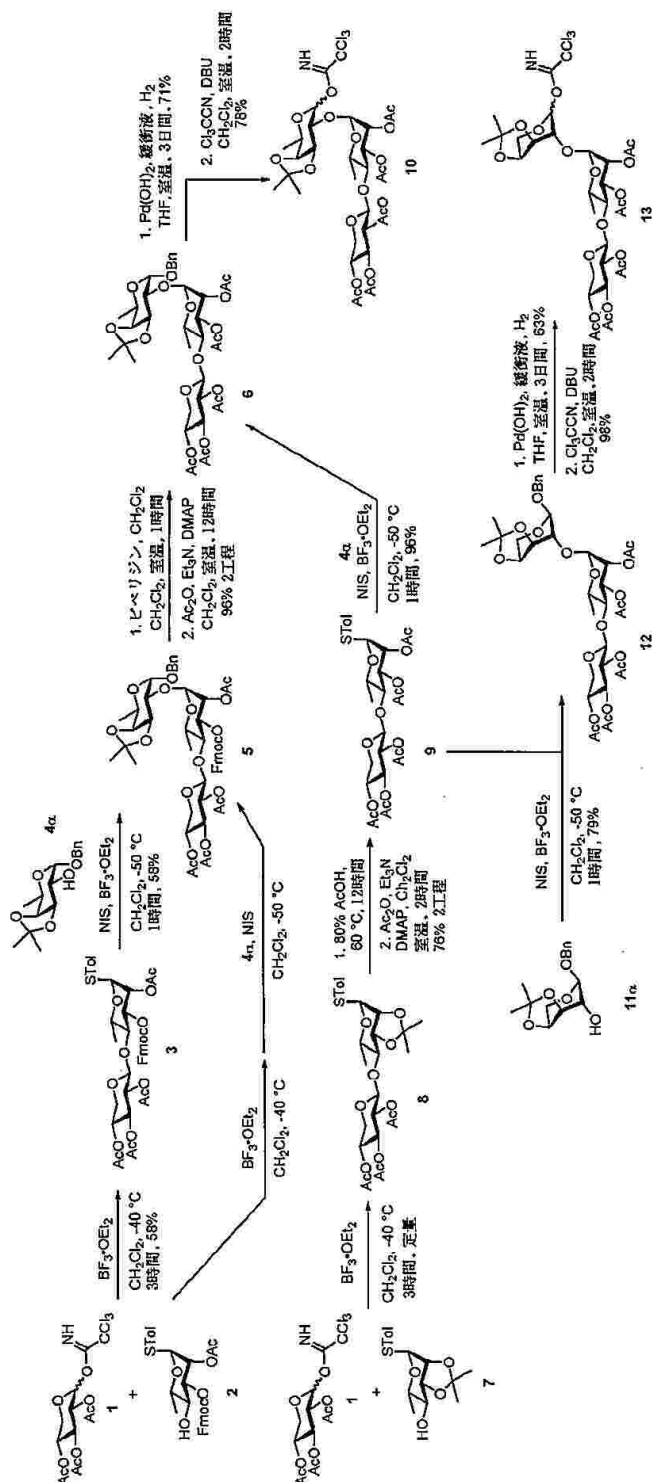
20

30

40

50

四糖の合成は、グルコシルイミデート15及びラムノシド14をTMSOTfで処理することにより達成され、51%の収率で正しい β -(1 $\rightarrow$ 3)結合を有する二糖16が得られた(スキーム2)。チオ基の加水分解及びイミデート形成後、二糖イミデート供与体17が得られ、続いてフコース4 α と反応して三糖18を得て、これをDDQで処理してPMB機能を除去した。得られた三糖アクセプター19をさらにキシロシル供与体1と結



10

20

30

40

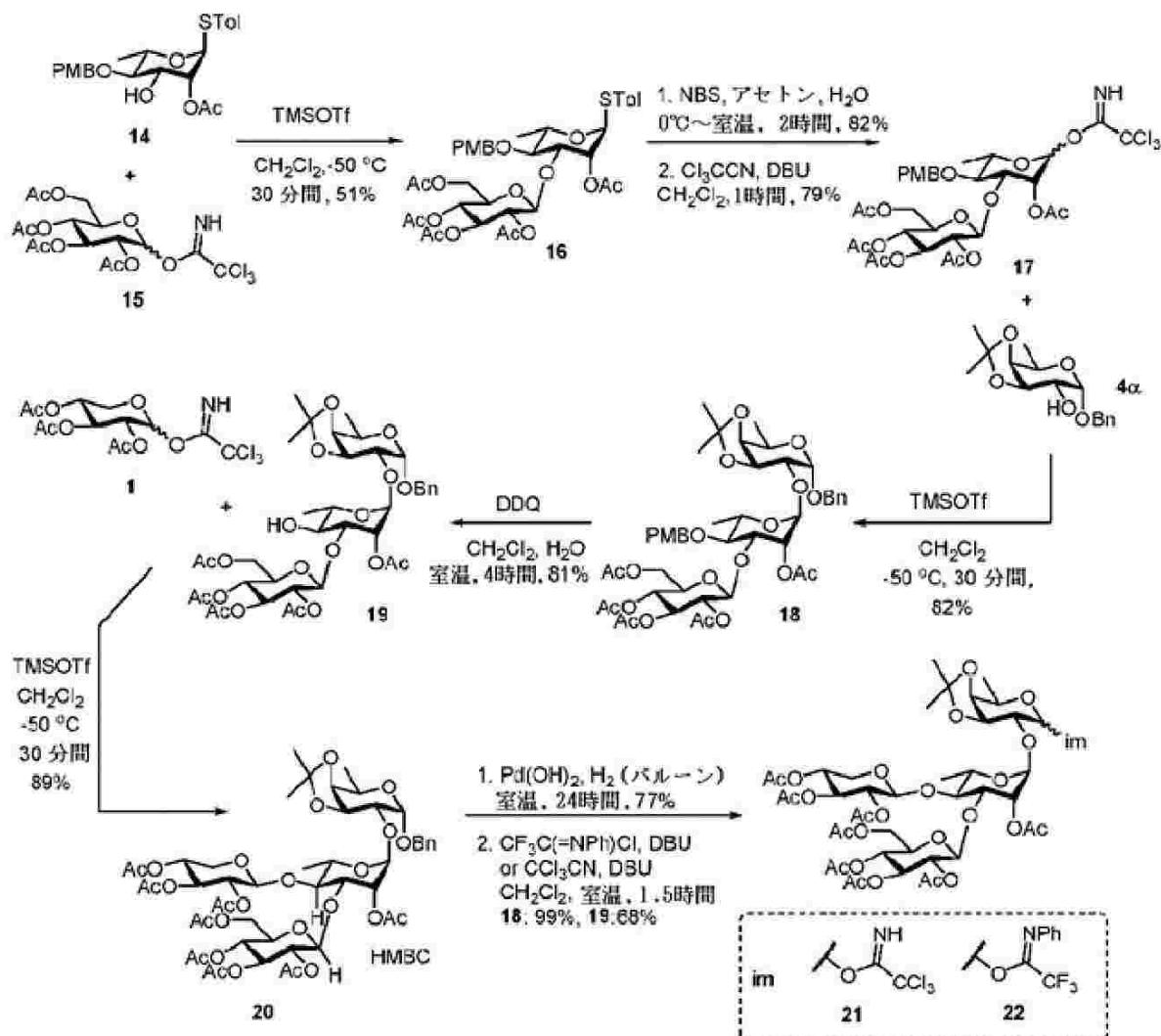
50

合させて四糖 20 を達成した。NMR スペクトルにより構造を確認した後、四糖 20 を水素化分解及びイミデート形成下で進行させて、四糖イミデート 21 及び 22 を得た。

【0079】

スキーム 2：四糖及びその類似体の合成を示す。

【化 14】



(スキーム 2)

【0080】

工程 2：トリテルペン構築ブロックの合成

【0081】

アリル基は、最初に C-28 カルボン酸に導入され、キラ酸エステル 20 とエキノシストエステル 21 が得られた (スキーム 3)。3-O グリコシル化の選択性を向上させるために、ジオール 20 の 16-OH 基は、次の 3 工程の合成によって、トリエチルシリル (TES) 基でさらに保護された：選択的に 3-O アセチル化、16-OH への TES のインストール、次に脱アセチル化により、3 工程で 60% のアルコール 22 が得られた。

【0082】

スキーム 3：トリテルペン構築ブロック及びその類似体の合成を示す。

10

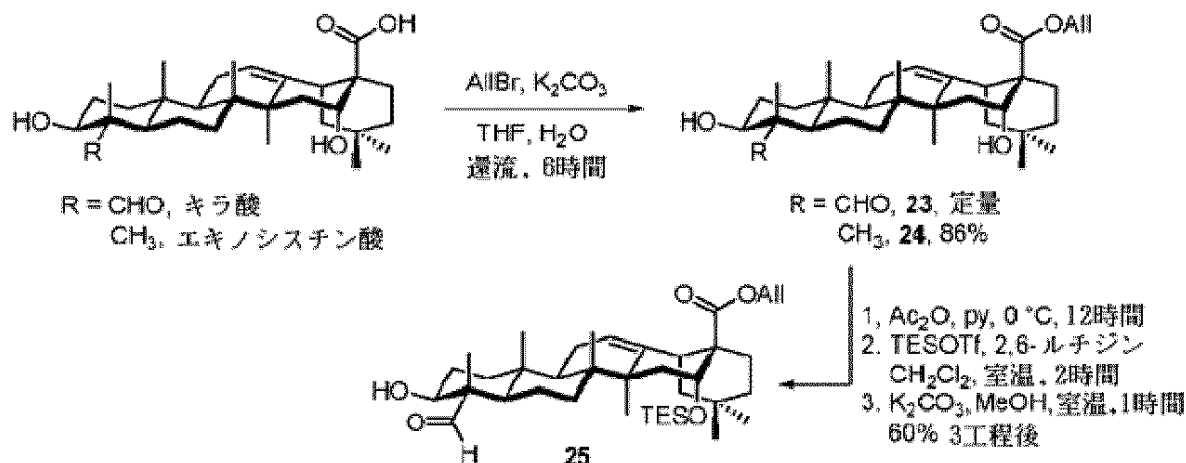
20

30

40

50

【化 15】



(スキーム 3)

【0083】

工程 3：保護されたビスデスモシドサポニンの合成

グルクロン酸ビルディングブロックについては、ベンゾイル (Bz)、イソブチリル (iPrCO) 及びピバロイル (Piv) 基を有するグルクロン酸を合成した (スキーム 4)。臭化グルコノレート 26 とチオトルエンの反応により、チオグルクロニド 27 が生成された。その後、化合物 27 は、ベンゾイル、イソブチリル、及び塩化ピバロイルで脱アセチル化かつアシル化され、28～30 が得られた。チオ基の酸化的除去とそれに続くトリクロロアセトイミデートの形成に続いて、グルクロン酸イミデート 31～33 は、キラリン酸と結合するために容易に利用できる。ベンゾイル化供与体 31 とキラ酸エステル 23 のカップリングは、オルトエステルが優勢な結果につながった。オルトエステルの増加量は、フラットな形態の 2-O-ベンゾイル基による可能性がある。したがって、イソブチリル化グルクロン酸 32 を導入し、カルボニル位置に隣接するバリアを構築した。その結果、オルトエステルは依然として 47% で優勢であり、生成物は 21% で単離された。それでも、この結果は、より嵩張るピバロイル基を使用することを我らに促した。最後に、ピバロイル化供与体 33 を使用することにより、共役生成物 34 を 48% の収率で成功的に得ており、キラ酸エステル 23 を 29% で回収した。エキノシストエステル 24 とベンゾイル化グルコノレート 31 との反応は、72% の収率で生成物 36 を成功的に得た。

【0084】

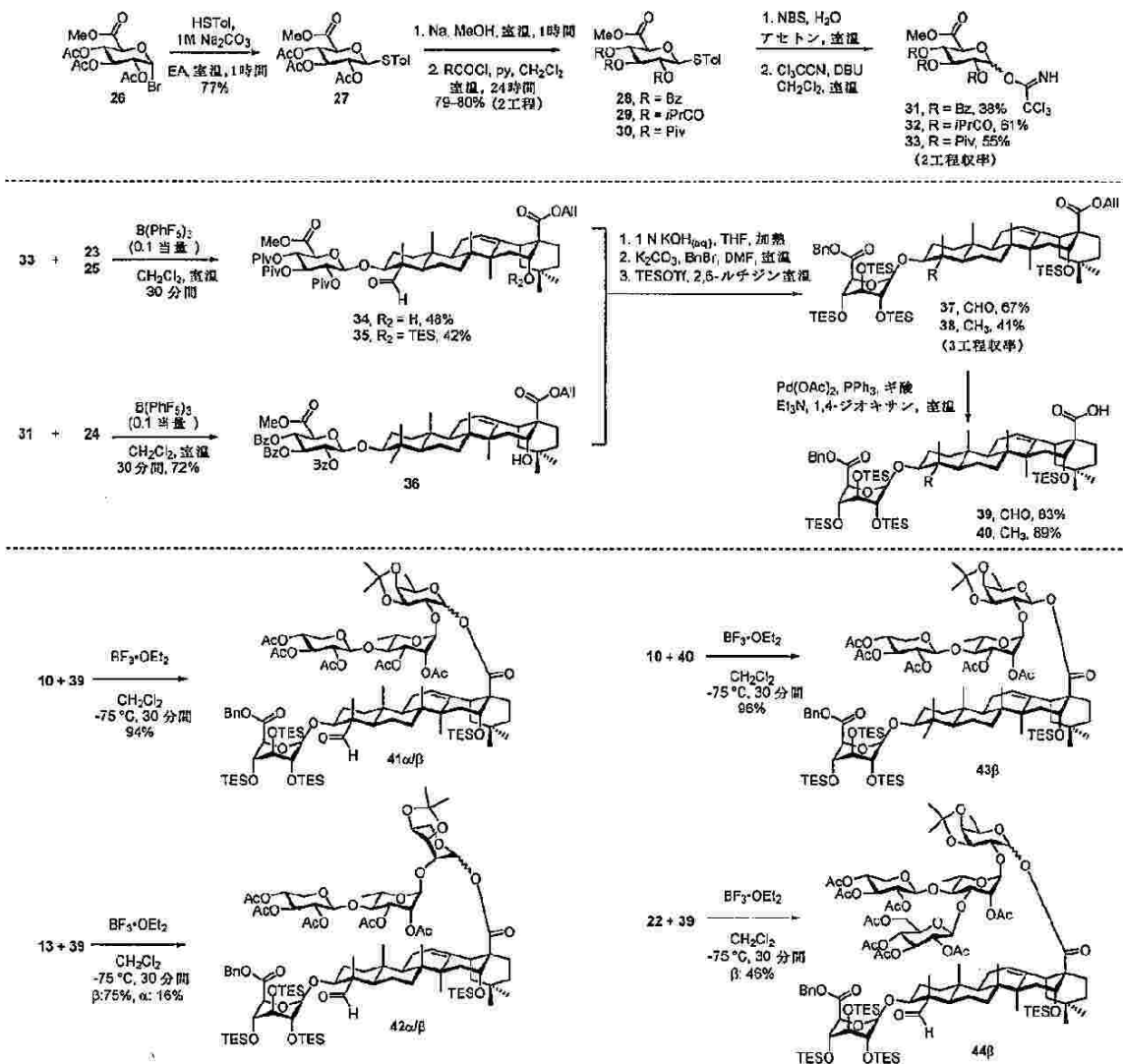
C-28 カルボン酸の保護を解除するために、まず、ベンゾイル基、ピバロイル基及びメトキシ基を塩基性条件下で高温で加水分解した。次に、得られた中間体をベンジル化下で進行させ、トリエチルシリル化により、完全に保護されたキラ酸エステル 37 及びエキノシストエステル 38 が得られた。さらに、 ^1H NMR の結合定数分析に基づいて、グルクロン酸の $^4\text{C}_1$ 形態が $^1\text{C}_4$ に反転していることに気づいた。グルクロニド 34 の $\text{H}-1' - \text{H}-2'$ 間の元の結合定数は、 $J_{\text{H}-1' - \text{H}-2'} = 7.8 \text{ Hz}$ から TES-保護された化合物 37 の $J_{\text{H}-1' - \text{H}-2'} = 4.2 \text{ Hz}$ に低下した。この結合定数の縮小は、グルクロニド上の他の水素にも観察された。グルクロニド受容体をさらに達成するために、O-アリルエステルを穏やかな酸性環境下での Pd(OAc)₂ の触媒作用によって加水分解し、化合物 39 及び 40 を得た。オリゴ糖 13 とグルクロニド 39 の結合は、BF₃・OEt₂ の促進下で -75°C で行われ、41β が 94% の優れた収率で達成された。アラビノース含有三糖 13 とキラ酸 39 のカップリングにより、42β と 42α がそれぞれ 75% と 16% になった。同様に、エキノシストエステル 43 (β) もまた、イミデート 10 をエキノシスト酸 40 でグリコシル化することにより、優れた 96% の収率で得られた。四糖供与体 21 とキラ酸 39 との一般的なカップリング条件を適用し、TLC 分析によりアノマー比 β/α ~ 1/1 の生成物 44 が得られた。その後、N-フェニルトリフルオロア

セトイミデート 22 を利用した。その結果、サポニン 44 β は主要製品として 46% で成功的に得られた。

【0085】

スキーム 4：化合物 41～44 の調製を示す。

【化 16】



(スキーム 4)

【0086】

工程 4：アミド結合と完全に脱保護されたサポニンの合成

【0087】

41 β の水素化分解後、HBTU/DIPEA カップリングシステムを用いてアミド結合の形成を連続的にを行い、一連の共役アミドを得た。その後、生成物を酸加水分解及びメタノリシスで進行させて、目的のサポニンを供給した。スキーム 5 の代表的なサポニンには、メチルからオクタデシルまでのさまざまな長さの脂肪族炭素鎖、さまざまなアリール脂肪族化合物、ヘテロアリール脂肪族化合物、ヘテロ環式脂肪族化合物が含まれた。

【0088】

スキーム 5：本発明の実施形態による式 (I) 化合物の調製を示す。

10

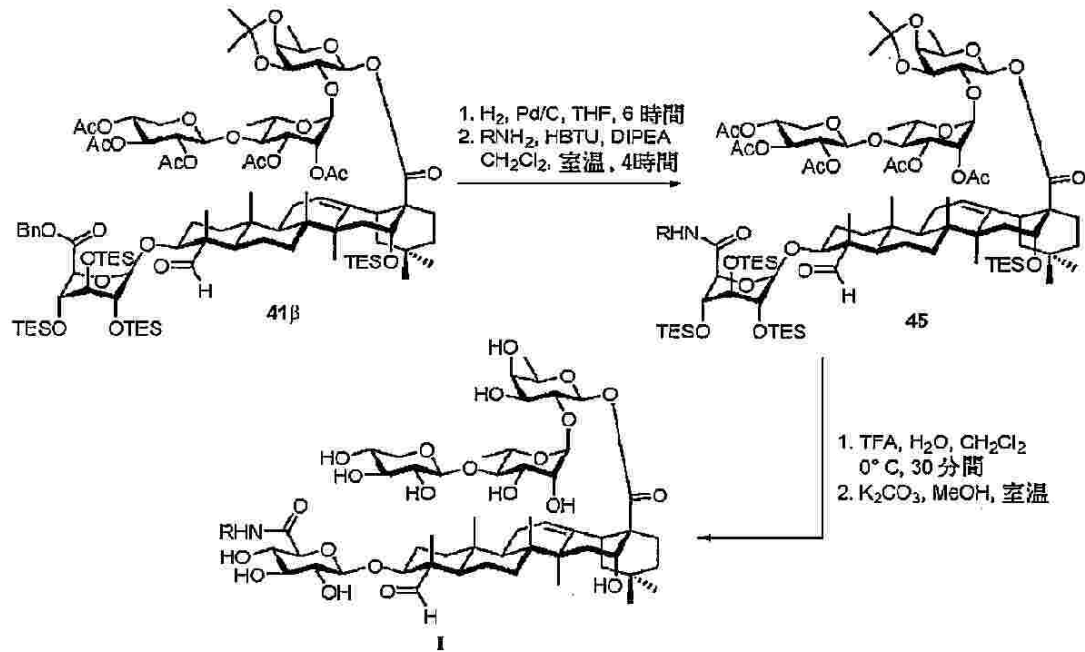
20

30

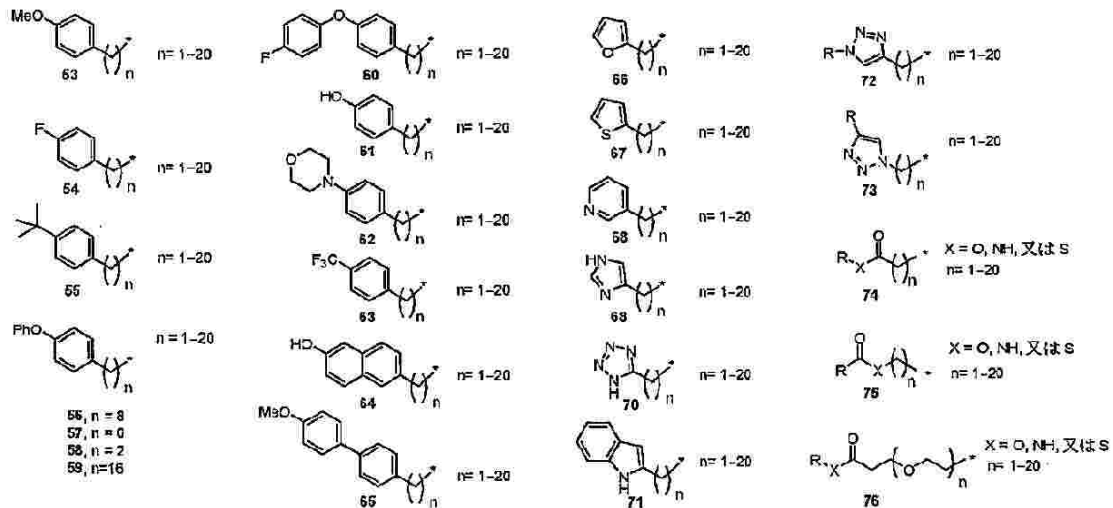
40

50

【化 17】



R=アルキル、例えば、ドデシル(46)、メチル(47)、ヘキシル(48)、
オクタデシル(49)、エチル(50)、プロピル(51)、ペンチル(52) など



(スキーム 5)

【0089】

工程 5：サポニンアナログの合成

【0090】

サポニンの合成は、α 配向三糖部分を含んでいた (化合物 56α、スキーム 6)。D-
フコースを L-アラビノースに置き換えると、サポニン 77α/β アノマーが得られた。
エキノシストエステル 78 を合成し、b-結合四糖エステル 79 も実施された。

【0091】

スキーム 6：本発明の実施形態による、サポニン類似体の調製を示す。

10

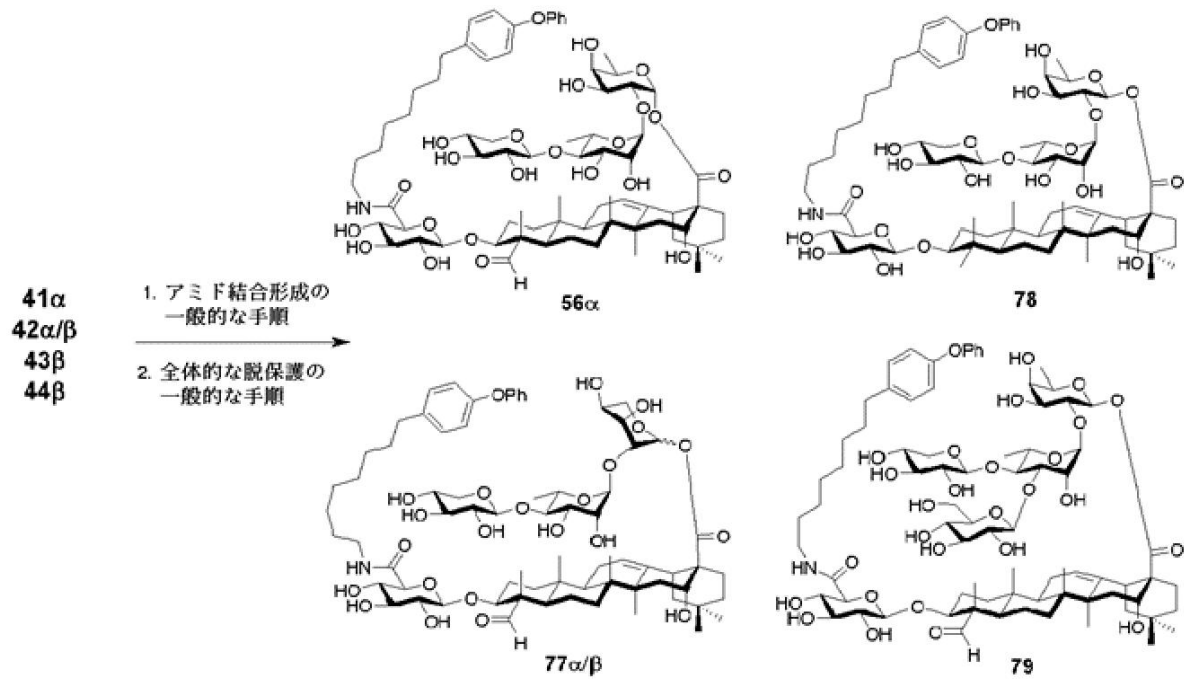
20

30

40

50

【化 18】



10

20

(スキーム 6)

【0092】

ワクチン組成物

【0093】

本出願の別の態様は、抗原及びアジュバントとしての本出願のサポニン類似体を含むワクチン組成物に関する。いくつかの実施形態において、ワクチン組成物は、追加のアジュバントをさらに含む。

【0094】

本出願のワクチン組成物は、対象において抗原に対する能動免疫を誘導するためのワクチンとして有用である。本発明の組成物の有益な効果を経験し得る任意の動物は、治療できる対象の範囲内である。いくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

30

【0095】

ワクチン（又はそれが誘発する抗血清）の投与は、「予防的」又は「治療的」の目的のいずれかであってもよい。ワクチンの予防的投与は、その後の病気の症状を予防又は軽減するのに寄与する。予防的に提供される場合、ワクチンは病気の症状に先立って提供される。治療的に提供される場合、ワクチンは、動物が病原体に感染しているか、又は特定の癌を持っている可能性があることを示す症状の検出時又は検出後に提供される。ワクチンの治療的投与は、実際の病気の症状を軽減するのに寄与する。したがって、ワクチンは、疾患の増殖の開始前又は実際の増殖の開始後のいずれかに提供することができる。

40

【0096】

したがって、ある側面で、本発明は、1つ以上の本発明の化合物と組み合わせて、1つ以上の細菌性抗原、ウイルス関連抗原、原生動物関連抗原、又は腫瘍関連抗原を含むワクチンを提供する。いくつかの実施形態において、ワクチンは、1つの本発明の化合物と組み合わせた単一の細菌性抗原、原生動物関連抗原、ウイルス関連抗原又は腫瘍関連抗原を含む。いくつかの実施形態において、ワクチンは、単一の本発明の化合物と組み合わせた2つ以上の細菌性抗原、ウイルス関連抗原、原生動物関連抗原、又は腫瘍関連抗原を含む。いくつかの実施形態において、ワクチンは、2つ以上の本発明の化合物と組み合わせた単一の細菌性抗原、ウイルス関連抗原、原生動物関連抗原、又は腫瘍関連抗原を含む。

【0097】

50

いくつかの実施形態において、提供されるワクチンの1つ以上の抗原は、細菌性抗原である。特定の実施形態において、細菌性抗原は、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、パラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*)、気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、ボレリアブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferis*)、ボレリア属 (*Borrelia* spp.)、クラミジアトラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、クラミジア肺炎病原体 (*Chlamydia pneumoniae*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、マイコプラズマニューモニアエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、連鎖球菌属 (*Streptococcus* spp.)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*)、エンテロコッカスフェカーリス (*Enterococcus faecalis*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、ナイセリア淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、サルモネラ属 (*Salmonella* spp.)、腸チフス菌 (*Salmonella typhi*)、コレラ菌 (*Vibrio cholera*)、ペスト菌 (*Pasteurella pestis*)、カンピロバクター属 (*Campylobacter* spp.)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、クロストリジウム属 (*Clostridium* spp.)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、コリネバクテリウムジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium* spp.)、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、トレポネーマ属 (*Treponema* spp.)、レプトスピリア属 (*Leptospira* spp.)、軟性下疳菌 (*Hemophilus ducreyi*)、ヘモフィルスインフルエンザ (*Hemophilus influenza*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、赤痢菌属 (*Shigella* spp.)、エールリヒア属 (*Ehrlichia* spp.)、リケッチア属 (*Rickettsia* spp.) 及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる細菌に関連する抗原である。

【0098】

特定の実施形態において、提供されるワクチンの1つ以上の抗原は、ウイルス関連抗原である。特定の実施形態において、ウイルス関連抗原は、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、エプスタインバーウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、αウイルス、フラビウイルス、ブニヤウイルス、狂犬病ウイルス、アレナウイルス、フィロウイルス、HIV1、HIV2、HTLV-1、HTLV-II、FeLV、ウシLV、FeIV、イヌジステンパーウイルス、イヌ感染性肝炎ウイルス、ネコカリシウイルス、ネコ鼻気管炎ウイルス、TGEウイルス、口蹄疫ウイルス、コロナウイルス、デング熱ウイルス、ファビウイルス及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれるウイルスに関連する抗原である。

【0099】

特定の実施形態において、提供されるワクチンの1つ以上の抗原は、腫瘍関連抗原である。いくつかの実施形態において、前記腫瘍関連抗原は、殺された腫瘍細胞及びその溶解物、MAGE-1、MAGE-3 及びそれらのペプチド断片；ヒト絨毛性ゴナドトロピン

及びそのペプチド断片；癌胎児性抗原及びそのペプチド断片、 α フェトプロテイン及びそのペプチド断片；膵臓癌胎児性抗原及びそのペプチド断片；前立腺特異的抗原及びそのペプチド断片；MUC-1及びそのペプチド断片、CA125、CA15-3、CA19-9、CA549、CA195及びそれらのペプチド断片；前立腺特異的膜抗原及びそのペプチド断片；扁平上皮癌抗原及びそのペプチド断片；卵巣ガン抗原及びそのペプチド断片；膵臓ガン関連抗原及びそのペプチド断片；Her1/neu及びそのペプチド断片；gp-100及びそのペプチド断片；変異型K-rasタンパク質及びそのペプチド断片；変異型p53及びそのペプチド断片；短縮型上皮成長因子受容体、キメラタンパク質p210^{BCR-ABL}、STn、Tn、Lewis^x、Lewis^y、TF、GM1、GM2、GD2、GD3、Gb3、KH-1、Globo-H、SSEA-4；並びにそれらの混合物からなる群から選ばれる抗原である。

10

【0100】

上記のように、提供される化合物は、腫瘍関連抗原と組み合わせてアジュバントとして癌ワクチンに使用することができる。特定の実施形態において、ワクチンは、腫瘍の治療又は予防において使用されてもよい。特定の実施形態では、腫瘍は良性新生物である。他の実施形態では、腫瘍は悪性新生物である。任意の癌は、抗原と本発明の化合物を使用して治療することができる。

【0101】

本出願の別の態様は、本出願のワクチン組成物で対象を免疫するための方法に関する。

20

【0102】

製剤

【0103】

本出願のサポニン類似体は、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、医薬組成物を形成することができる。特定の実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容される量の本発明の化合物を含む。担体材料と組み合わせて単一の剤形を生成することができる有効成分の量は、治療される宿主、及び特定の投与様式に応じて変化できる。担体材料と組み合わせて単一の剤形を生成することができる有効成分の量は、一般に、治療効果を生成する化合物のその量である。一般に、この量は、有効成分の約1%～約99%、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲である。

【0104】

30

また、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤及び潤滑剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤も、組成物中に存在してもよい。

【0105】

本発明の製剤には、経口投与、経鼻投与、局所投与、直腸投与、経膣投与及び／又は非経口投与に適した製剤が含まれる。製剤は、便利な単位剤形で提示することができ、薬学分野でよく知られている任意の方法によって調製することができる。特定の実施形態において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤（例えば、胆汁酸）、及びポリマー担体（例えば、ポリエステル及びポリ無水物）からなる群から選択される賦形剤と、本発明の化合物とを含む。特定の実施形態において、前述の製剤は、本発明の化合物を経口的に生物学的に利用可能にする。

40

【0106】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、カシェ(cachet)、ピル(pill)、錠剤、ロゼンジ(フレーバーベース、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカンスを使用する)、粉末、顆粒の形態、又は、溶液もしくは水性もしくは非水性液体中の懸濁液の形態、又は、水中油型又は油中水型液体エマルジョンの形態、又は、エリキシルもしくはシロップの形態、又は、トローチ(ゼラチンやグリセリンなどの不活性塩基、又はスクロース及びアカシアを使用する)の形態、及び／又はうがい薬の形態などであってよく、それぞれが有効成分として本発明の化合物の所定量を含む。本発明の化合物はまた、ボーラス、電気トリカル又はペーストとして投与されてもよい。

50

【0107】

本出願の調製物は、経口的に、非経口的に、局所的に、又は直腸的に与えることができる。当然ながら、各投与経路に適した形で投与される。例えば、それらは、錠剤又はカプセルの形態で投与されるか、注射、吸入、点眼薬、軟膏、坐剤などによって投与されるか、注射、注入又は吸入によって投与するか、ローション又は軟膏によって局所投与されるか、坐剤によって直腸投与されるなど。

【0108】

選択された投与経路に関係なく、本出願のサポニン類似体は、適切な水和形態で使用されてもよく、及び／又は、本発明の医薬組成物は、当業者に知られている従来の方法によって、薬学的に許容な剤形に調製されてもよい。本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性を与えずに、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変えることができる。

10

【0109】

選択される投与量レベルは、使用される本発明の特定の化合物の活性、又はそのエステル、塩又はアミド、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄又は代謝の速度、治療の期間、使用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、あるいは年齢、性別、体重、状態、一般的な健康及び治療される患者の以前の病歴などの医療分野でよく知られている要因を含む様々な要因に依存する。

【0110】

当分野で通常知識を有する医師又は獣医は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定及び処方することができる。例えば、前記医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するために、必要とされるレベルよりも低いレベルで、医薬組成物に使用される本発明の化合物の用量を開始し、次いで、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。

20

(実施例)

【0111】

以下の実施例は、本発明の特定の態様を説明し、本発明を実施する当業者を支援するために提供されている。これらの例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0112】

すべての試薬と溶媒は試薬グレードであり、特に明記されていない限り、さらに精製することなしに使用した。分子ふるいは、使用前に200℃で活性化された。反応の進行は、視覚化剤としてp-アニスアルデヒド、ニンヒドリン、及びモリブデン酸セリウムアンモニウムを使用し、0.25mmのMerck Milliporeシリカゲル60F254での分析TLCによってモニターされた。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、230～400メッシュのシリカゲルを使用して実施した。

30

【0113】

器具

【0114】

NMRスペクトルは、Bruker-AV-400(400MHz)及びBruker-AV-600(600MHz)を使用することで取得した。化学シフト(δ)は、ppmで示され、CDCl₃の場合は¹H: 7.26 ppm、¹³C: 77.0 ppmであり; CD₃ODの場合は¹H: 3.31 ppm、¹³C: 49.0 ppmであった。分裂パターンは、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、及びm(マルチプレット)として報告される。結合定数(J)はヘルツ(Hz)で表される。逆相HPLCの精製と分析は、オートサンプラーL-2200、UV検出器L-2420及びポンプL-2130を備えたHITACHI D-2000 Elite HPLCシステム、又は、システムコントローラーCBM-20A、フォトダイオードアレイ検出器SPD-M20A、ポンプLC-20AT及びオートサンプラーSIL-20AHTを備えたSHIMADZU HPLCシステムで行った。正確な質量測定は、VGプラット

40

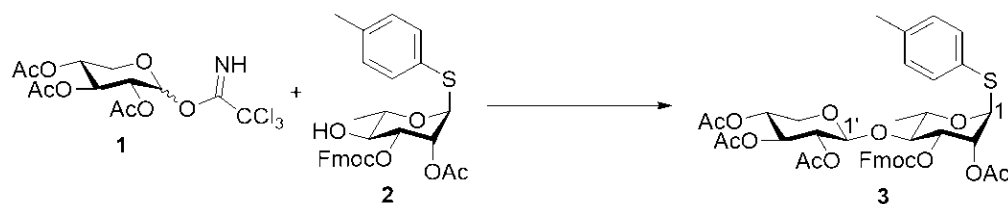
50

フォームエレクトロスプレーESI/MS又はBioTOFIIで実行された。

【0115】

合成例I

【化19】



p-メチルフェニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2-O-アセチル-3-O-フルオレニルメチルオキシカルボニル-1-チオ-α-L-ラムノピラノシド (3)。

【0116】

1 (137 mg、0.33 mmol)、2 (87 mg、0.16 mmol) 及び活性化された4 Å分子ふるい粉末の無水CH₂Cl₂ (1.6 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃・OEt₂ (約48%、11 μL、0.08 mmol) をN₂雰囲気下で-40℃で添加した。3時間後に反応が完了したとき、飽和NaHCO₃の添加により混合物をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/4~1/2) により精製し、無色シロップとして3 (75 mg、58%) を得た: R_f 0.36 (EtOAc/ヘキサン=1/2); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=19.0, 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.54 (dd, J=3.4, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.33 (d, J=1.4 Hz, 1H, H-1), 5.21 (t, J=9.4 Hz, 1H, H-3'), 5.08 (dd, J=9.6, 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.99 (td, J=9.4, 5.4 Hz, 1H, H-4'), 4.95 (dd, J=9.4, 7.6 Hz, 1H, H-2'), 4.79 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-1'), 4.57 (dd, J=13.4, 10.1 Hz, 1H, Fmoc CH₂), 4.35-4.31 (m, 2H, Fmoc CH₂及びCH), 4.28-4.25 (m, 1H, H-5), 4.14 (dd, J=11.8, 5.4 Hz, 1H, H-5_a'), 3.84 (t, J=9.5 Hz, 1H, H-4'), 3.40 (dd, J=11.8, 9.5 Hz, 1H, H-5_b'), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.2 Hz, 3H, H-6); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 169.9, 169.8, 169.5, 154.0, 143.4, 143.1, 141.3, 141.2, 138.2, 132.6, 129.9, 129.3, 128.0, 127.3, 125.2, 125.0, 120.1, 120.0, 100.8 (C-1'), 85.8 (C-1), 76.1 (C-3), 75.9 (C-4), 72.2 (C-3'), 71.3 (C-2'), 71.2 (C-2), 70.6 (Fmoc CH₂), 69.3 (C-4'), 68.1 (C-5), 62.5 (C-5'), 46.6 (Fmoc CH), 21.1, 20.9, 20.7, 20.7, 20.5, 17.5 (C-6) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₄₁H₄₄O₁₄SNa [M+Na]⁺での理論値815.2349、測定値815.2352であった。

10

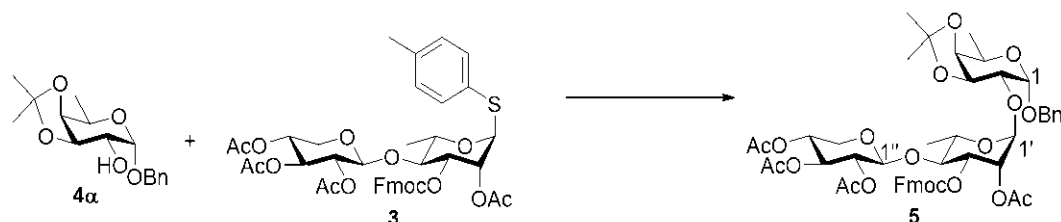
20

30

40

50

【化20】

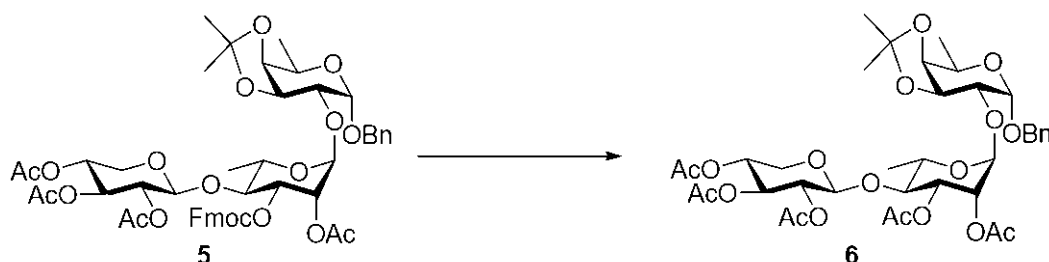


ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2-O-アセチル-3-O-フルオレニルメチルオキシカルボニル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α-D-フコピラノシド (5)。

【0117】

4α (1.05 g、3.57 mmol)、3 (3.40 g、4.28 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (2 mL) 中の攪拌懸濁液に、NIS (1.12 g、4.99 mmol) 及び BF₃·OEt₂ (0.38 mL、1.42 mmol) を N₂ 雰囲気下で -50℃ で添加した。1 時間後に反応が完了したとき、飽和 NaHCO₃ 及び 10% Na₂S₂O₃ 水溶液の添加により反応をクエンチした。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を CH₂Cl₂ で希釈され、10% Na₂S₂O₃(aq.)、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=1/1/6 ~ 1/1/4) により精製し、白色泡状物である 5 (2.00 g、58%) を得た: R_f 0.44 (EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=1/1/2); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 5.50-5.46 (m, 1H, H-2'), 5.19 (t, J=9.2 Hz, 1H, H-3'), 5.12-5.10 (m, 2H, H-1', H-3'), 4.99 (td, J=9.2, 5.5 Hz, 1H, H-4'), 4.94 (dd, J=9.2, 7.6 Hz, 1H, H-2'), 4.82 (d, J=3.5 Hz, 1H, H-1), 4.77 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-1'), 4.71 (d, J=12.3 Hz, 1H, Bn CH₂), 4.60-4.51 (m, 2H, Bn CH₂, Fmoc CH₂), 4.37-4.31 (m, 2H, H-3, Fmoc CH), 4.28 (dd, J=10.0, 8.1 Hz, 1H, Fmoc CH₂), 4.17-4.09 (m, 2H, H-5, H-5a'), 4.02 (dd, J=5.3, 2.4 Hz, 1H, H-4), 3.76 (dd, J=8.1, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.72 (t, J=9.6 Hz, 1H, H-4'), 3.65-3.60 (m, 1H, H-5'), 3.40 (dd, J=11.6, 9.7 Hz, 1H, H-5b'), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7 Hz, 3H, H-6), 1.32 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.2 Hz, 3H, H-6'); HRMS (ESI-TOF) C₅₀H₅₈O₁₉Na [M+Na]⁺での理論値 985.3463、測定値 985.3476 であった。

【化21】



10

20

30

40

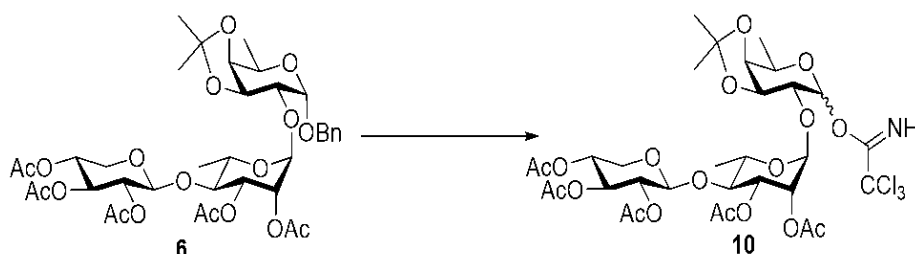
50

ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2, 3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α-D-フコピラノシド (6)。

【0118】

5 (100 mg、0.10 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の攪拌懸濁液に、モルホリン (0.5 mL) を室温で添加した。1.5 時間後に反応が完了したとき、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NH_4Cl 、飽和 NaHCO_3 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/1\sim3/2$) により精製し、Fmoc-脱保護生成物 (72 mg、95%) を得た。Fmoc-脱保護生成物 (462 mg、0.48 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の攪拌溶液に、 Ac_2O (91 μL 、0.96 mmol)、 Et_3N (201 μL 、1.4 mmol) 及び DMAP (6 mg、0.048 mmol) を N_2 雰囲気下で室温で添加した。2 時間後に反応が完了したとき、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=2/3$) により精製し、白色泡状物である 6 (391 mg、96%) を得た: R_f 0.48 ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/1$); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 5.32 (dd, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 5.26 (dd, $J=9.3, 3.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.13 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, H-3''), 5.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-1'), 4.96 (td, $J=9.3, 5.4$ Hz, 1H, H-4''), 4.91–4.87 (dd, $J=9.3, 7.6$ Hz, 1H, H-2''), 4.80 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.71 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, Bn CH_2), 4.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-1''), 4.54 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, Bn CH_2), 4.34 (dd, $J=8.1, 5.4$ Hz, 1H, H-3), 4.14 (qd, $J=6.7, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd, $J=11.7, 5.4$ Hz, 1H, H-5a''), 4.02 (dd, $J=5.4, 2.5$ Hz, 1H, H-4), 3.74 (dd, $J=8.1, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.62–3.54 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.33 (dd, $J=11.7, 9.5$ Hz, 1H, H-5b''), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, H-6), 1.32 (s, 3H), 1.14 (d, $J=5.6$ Hz, 3H, H-6') ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{18}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値 805.2889、測定値 805.2898であった。

【化22】



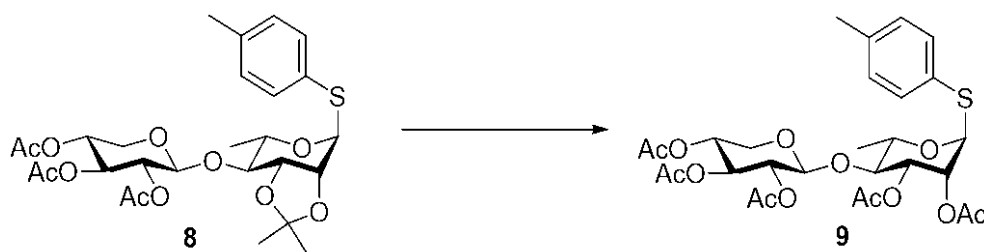
トリクロロアセトイミドイル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2, 3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α/β-D-フコピラノシド (10)。

【0119】

6 (1.26 g、1.6 mmol) 及び 10% Pd/C (0.2 g) のリン酸塩緩衝液 (100 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (aq.)、 $\text{pH}=7.0$) / $\text{THF}/\text{MeOH}=1/1/4$ (30 mL) 中の懸濁液を、室温で H_2 (バルーン) 雰囲気下で攪拌した。

3日間攪拌した後、混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル； $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/1\sim3/2$ ）により精製し、無色シロップであるヘミアセタール（0.79 g、71%）を得た。ヘミアセタール（36 mg、0.48 mmol）の無水 CH_2Cl_2 （1 mL）中の攪拌溶液に、 Cl_3CCN （16 μL 、0.16 mmol）及びDBU（3 μL 、0.021 mmol）を室温で N_2 雰囲気下で添加した。1.5時間攪拌し、反応が完了することをTLC分析で確認し、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル； $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/1\sim3/2$ 、0.5% Et_3N を含む）により精製し、黄色シロップである10（34 mg、78%）を得た。10 α : R_f 0.46（ $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/1$ ）； ^1H NMR（600 MHz, CDCl_3 ） δ 8.67（s, 1H），6.30（d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-1），5.24（dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H, H-2'），5.14-5.08（m, 2H, H-3', H-3''），5.03（d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-1'），4.93（td, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H, H-4''），4.86（dd, $J=9.4, 7.7$ Hz, 1H, H-2''），4.58（d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-1''），4.40（dd, $J=7.8, 5.4$ Hz, 1H, H-3），4.32（qd, $J=6.7, 2.5$ Hz, 1H, H-5），4.12-4.07（m, 2H, H-5a'', H-4），3.91（dd, $J=7.8, 3.5$ Hz, 1H, H-2），3.81（dq, $J=9.6, 6.2$ Hz, 1H, H-5'），3.60（t, $J=9.6$ Hz, 1H, H-4'），3.31（dd, $J=11.7, 9.7$ Hz, 1H, H-5b''），2.13（s, 3H），2.03（s, 3H），2.02（s, 3H），2.00（s, 3H），1.95（s, 3H），1.52（s, 3H），1.38（d, $J=6.7$ Hz, 3H, H-6），1.34（s, 3H），1.28（d, $J=6.2$ Hz, 3H, H-6'）である。

【化23】



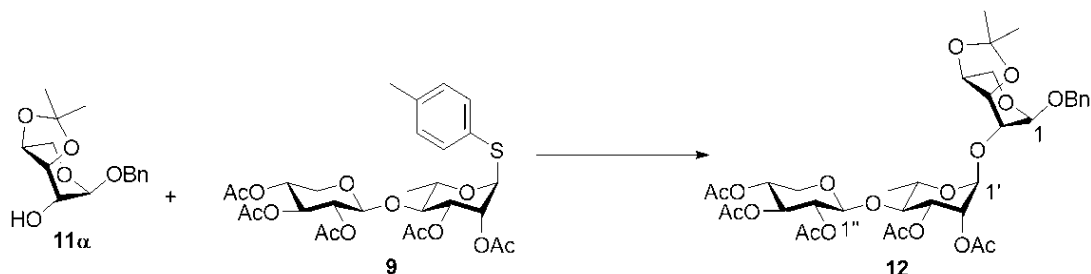
p-メチルフェニル 2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-キシロピラノシル-（1 $\rightarrow$ 4）-2,3-ジ-O-アセチル-1-チオ- α -L-ラムノピラノシド（9）。

【0120】

8（4.6 g、8.1 mmol）の80% AcOH （100 mL）中の攪拌溶液を、12時間で60 $^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。得られた混合物を蒸発させ、トルエン（50 mL）と減圧下で二回共沸蒸留した。高真空乾燥後、 Ac_2O （2.2 mL、23 mmol）、 Et_3N （5.2 mL、38 mmol）及びDMAP（9 mg、0.074 mmol）の CH_2Cl_2 溶液により、 N_2 雰囲気下で室温で、粗シロップを処理した。2時間後に反応が完了したとき、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル； $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=2/3$ ）により精製し、白色固体である9（3.8 g、76%）を得た： R_f 0.19（ $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/2$ ）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.34（d, $J=7.9$ Hz, 2H），7.11（d, $J=7.8$ Hz, 2H），5.39（brs, 1H, H-2），5.26（brs, 1H, H-1），5.22（dd, $J=9.6, 3.1$ Hz, 1H, H-3），5.14（t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-3'），5.00-4.93（m, 1H, H-4'），4.90（dd, $J=9.2, 7.6$ Hz, 1H, H-2'），4.66（d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-1'），4.2

4 (d q, $J=9.6, 6.1$ Hz, 1H, H-5), 4.12 (dd, $J=11.6, 5.3$ Hz, 1H, H-5_a'), 3.72 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, H-4), 3.39-3.30 (m, 1H, H-5_b'), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 6H, Ac $\times$ 2), 1.31 (d, $J=6.1$ Hz, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₂₈H₃₆O₁₃SNa [M+Na]⁺での理論値635.1769、測定値635.1774であった。

【化24】

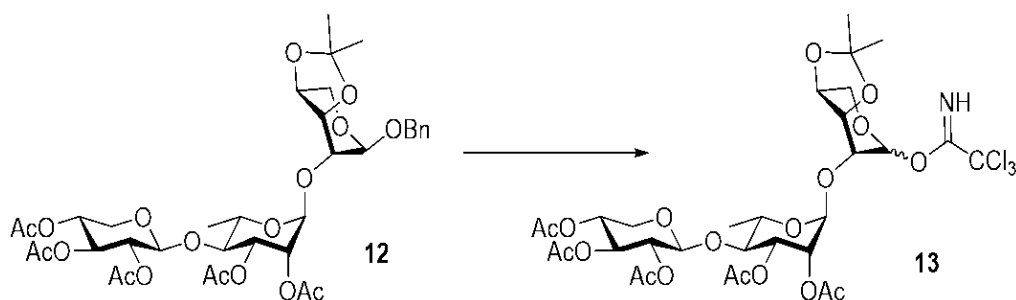


ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2, 3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-β-L-アラビノピラノシド (12)。

【0121】

9 (500mg、0.82mmol)、11α (190mg、0.68mmol) 及び活性化された4 Å分子ふるい粉末の無水CH₂Cl₂ (7mL) 中の攪拌懸濁液に、NIS (0.23g、1.0mmol) 及びTMSOTf (12μL、0.066mmol) を-50℃でN₂雰囲気下で添加した。0.5時間後に反応が完了したとき、Et₃N、飽和NaHCO₃及び10%Na₂S₂O₃水溶液の添加により反応をクエンチした。室温で1時間温め、攪拌した後、反応混合物をろ過し、CH₂Cl₂で希釈し、10%Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=2/3~1/1) により精製し、白色泡状物である12 (412mg、79%) を得た: R_f0.25 (EtOAc/ヘキサン=2/3); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 5.32 (dd, $J=3.4, 1.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.26 (dd, $J=9.2, 3.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.13 (t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-3'''), 5.05 (s, 1H, H-1'), 4.96 (td, $J=9.2, 5.5$ Hz, 1H, H-4'''), 4.90 (dd, $J=9.2, 7.7$ Hz, 1H, H-2'''), 4.82 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, H-1), 4.73 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-1'''), 4.53 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.36 (dd, $J=7.9, 5.6$ Hz, 1H, H-3), 4.20 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, H-4), 4.10 (dd, $J=11.7, 5.5$ Hz, 1H, H-5_a'''), 3.98 (brs, 2H, H-5), 3.75 (dd, $J=7.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.61-3.54 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.33 (dd, $J=11.7, 9.6$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02-2.01 (m, 6H, Ac-CH₃ $\times$ 2), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.14 (d, $J=5.7$ Hz, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₃₆H₄₈O₁₈Na [M+Na]⁺での理論値791.2733、測定値791.2735であった。

【化 2 5】

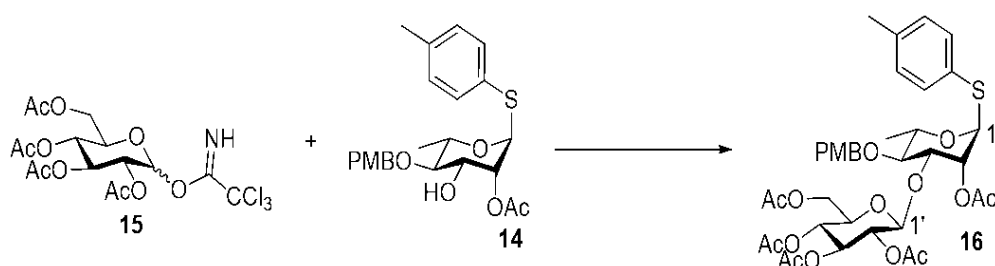


トリクロロアセトイミドイル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル- (1→4)-2, 3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル- (1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α/β-L-アラビノピラノシド (13)。

【0122】

12 (300 mg、0.39 mmol) 及び 10% Pd/C (150 mg) の緩衝液 (100 mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (aq.)、pH=7.0) / THF/MeOH=1/1/4 (30 mL) 中の懸濁液を、室温で H₂ (バルーン) 雰囲気下で攪拌した。3.5 日間攪拌した後、混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/1~3/2) により精製し、白色泡状物であるヘミアセタール (166 mg、63%) を得た。ヘミアセタール (50 mg、0.074 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中の攪拌溶液に、Cl₃CCN (22 μL、0.22 mmol) 及び DBU (4.3 μL、0.029 mmol) を室温で N₂ 雰囲気下で添加した。16 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/1.0.5% Et₃N を含む) により精製し、無色シロップである 13 (60 mg、98%) を得た。100α: R_f 0.43 (EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H, NH), 6.30 (d, J=3.4 Hz, 1H, H-1), 5.24 (dd, J=3.2, 1.3 Hz, 1H, H-2'), 5.14-5.08 (m, 2H, H-3', H-3''), 5.02 (d, J=1.3 Hz, 1H, H-1'), 4.93 (td, J=9.4, 5.4 Hz, 1H, H-4''), 4.85 (dd, J=9.5, 7.7 Hz, 1H, H-2''), 4.58 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1''), 4.42 (dd, J=7.6, 5.7 Hz, 1H, H-3), 4.31-4.26 (m, 1H, H-4), 4.12 (d, J=1.8 Hz, 2H, H-5), 4.09 (dd, J=11.7, 5.4 Hz, 1H, H-5a''), 3.91 (dd, J=7.6, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dq, J=9.5, 6.2 Hz, 1H, H-5'), 3.60 (t, J=9.5 Hz, 1H, H-4'), 3.31 (dd, J=11.7, 9.4 Hz, 1H, H-5b''), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3H, H-6') ppm。

【化 2 6】



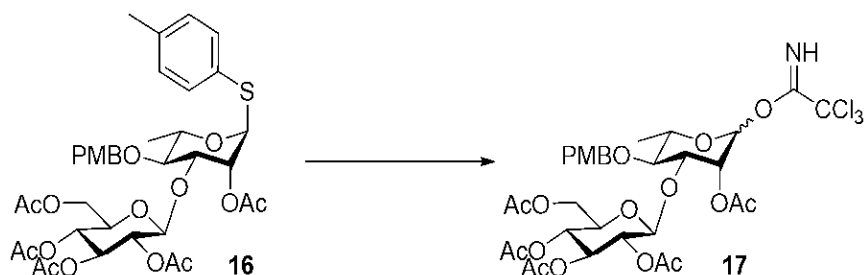
p-メチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシ

ルー (1→3) - 2-O-アセチル-4-O-(p-メトキシベンジル) - 1-チオ-α-L-ラモピラノシド (16)。

【0123】

15 (130 mg、0.26 mmol)、14 (114 mg、0.26 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中の攪拌懸濁液に、TMSOTf (10 μL 、0.052 mmol) を -50°C で N_2 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、 Et_3N の添加により反応をクエンチし、室温まで温め、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc / ヘキサン = 1 / 2) により精製し、白色泡状物である 16 (102 mg、51%) を得た: R_f 0.24 (EtOAc / ヘキサン = 1 / 2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.27 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (dd, J = 3.4, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.18 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H-3'), 5.06 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H, H-2'), 5.03 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H-4'), 4.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1'), 4.71 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H'), 4.06 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, 3.70 (dddd, J = 9.7, 5.7, 2.2 Hz, 1H, H-5'), 3.48 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-6) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{15}\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ での理論値 785.2450、測定値 785.2457 であった。

【化27】



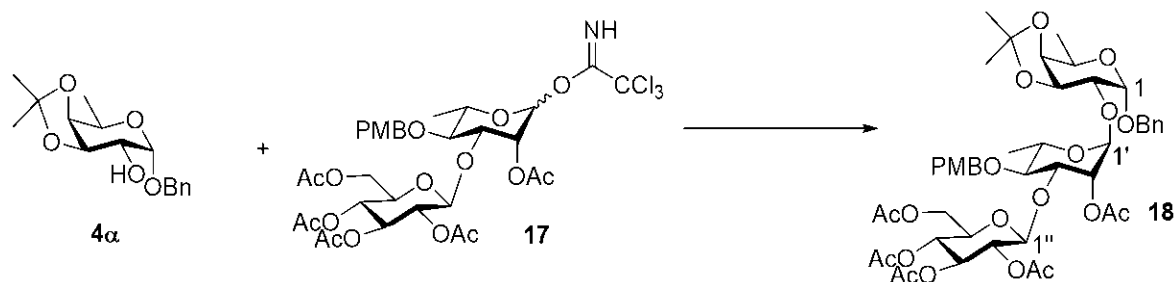
トリクロロアセトイミドイル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル- (1→3) - 2-O-アセチル-4-O-(p-メトキシベンジル) - α/β-L-ラモピラノシド (17)。

【0124】

16 (37 mg、0.049 mmol) のアセトン / H_2O (1 mL) 中の攪拌溶液に、NBS (35 mg、0.19 mmol) を室温で添加した。2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 及び 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ の添加により混合物をクエンチした。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ 、飽和 NaHCO_3 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc / ヘキサン = 3 / 2) により精製し、無色シロップであるヘミアセタール (26 mg、82%) を得た。ヘミアセタール (26 mg、0.040 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の攪拌溶液に、 Cl_3CCN (12 μL 、0.12 mmol) 及び DBU (2.4 μL 、0.016 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で添加した。1 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc / ヘキサン = 1 / 2, 0.5% Et_3N を含む) により精製し、白色泡状物である 17 (25 mg、79%) を得た。17: R_f 0.44 (EtOAc / ヘキサン = 1 / 1); ^1H NMR (40

0 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H, H-1), 5.34 (s, 1H, H-2), 5.20 (t, J=9.4 Hz, 1H, H-3'), 5.12-5.06 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.84 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'), 4.72 (d, J=10.3 Hz, 1H, PMB CH₂), 4.49 (d, J=10.3 Hz, 1H, PMB CH₂), 4.21-4.13 (m, 2H, H-3, H-6_a'), 4.09 (t, J=11.0 Hz, 1H, H-6_b'), 3.89 (dq, J=9.6, 6.1 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, PMB OCH₃), 3.66 (d, J=9.7 Hz, 1H, H-5'), 3.52 (t, J=9.6 Hz, 1H, H-4), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.1 Hz, 3H, H-6) ppm.

【化28】



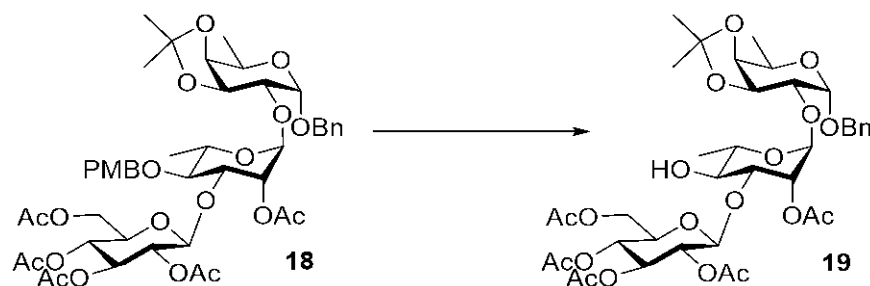
ベンジル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→3)-2-O-アセチル-4-O-(p-メトキシベンジル)-α-L-ラモピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α-D-フコピラノシド (18)。

【0125】

17 (25 mg、0.31 mmol)、4α (9 mg、0.31 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中の攪拌懸濁液に、TMSOTf (1 μL、0.0062 mmol) を -50 °C で N₂ 雰囲気下で添加した。1 時間後に反応が完了したとき、Et₃N の添加により反応をクエンチし、室温まで温め、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=2/3) により精製し、白色泡状物である 18 (24 mg、82%) を得た: R_f 0.43 (EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.30 (dd, J=3.6, 1.7 Hz, 1H, H-2'), 5.16 (t, J=9.5 Hz, 1H, H-3'), 5.09-5.04 (m, H-2'', H-4''), 5.03 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1'), 4.85 (d, J=3.6 Hz, 1H, H-1), 4.77 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1''), 4.70 (d, J=10.8 Hz, 1H, PMB CH₂), 4.69 (d, J=12.2 Hz, 1H, Bn CH₂), 4.51 (d, J=12.2 Hz, 1H, Bn CH₂), 4.45 (d, J=10.8 Hz, 1H, PMB CH₂), 4.29 (dd, J=8.1, 5.4 Hz, 1H, H-3), 4.21 (dd, J=12.2, 4.9 Hz, 1H, H-6_a''), 4.14-4.09 (m, 1H, H-5), 4.08 (dd, J=9.5, 3.6 Hz, 1H, H-3'), 4.04-3.99 (m, 2H, H-4, H-6_b''), 3.81 (s, 3H, PMB OCH₃), 3.74 (dd, J=8.1, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.70-3.61 (m, 2H, H-5'', H-5'), 3.40 (t, J=9.5 Hz, 1H, H-4'), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H, H-6), 1.31 (s, 3H), 1.14 (d, J

= 6.2 Hz, 3H, H-6'); HRMS (ESI-TOF) $C_{46}H_{60}O_{20}Na$ [$M+Na$]⁺での理論値 955.3570、測定値 955.3579であった。

【化29】



10

ベンジル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→3)-2-O-アセチル-α-L-ラモピラノシル-(1→2)-3, 4-O-イソプロピリデン-α-D-フコピラノシド (19)。

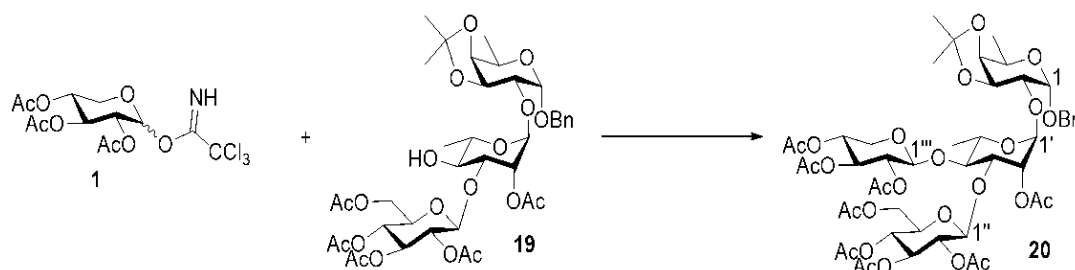
【0126】

18 (24 mg、0.026 mmol) の $CH_2Cl_2/H_2O=18/1$ (1 mL) 中の攪拌溶液に、DDQ (9 mg、0.039 mmol) を室温で添加した。反応混合物を3時間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ でクエンチした。得られた混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $EtOAc/ヘキサン=1/1$) により精製し、無色シロップである19 (17 mg、81%) を得た。 R_f 0.30 ($EtOAc/ヘキサン=1/1$); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.24 (dd, $J=3.6, 1.7$ Hz, 1H, H-2'), 5.20 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, H-3'), 5.04-4.99 (m, 3H, H-2'', H-1', H-4'), 4.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.72 (d, $J=12.1$ Hz, 1H, Bn CH_2), 4.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.53 (d, $J=12.1$ Hz, 1H, Bn CH_2), 4.30 (dd, $J=8.2, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 4.22 (dd, $J=12.3, 5.0$ Hz, 1H, H-6a'), 4.12 (qd, $J=6.7, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.05-4.03 (m, 2H, H-4, H-6b'), 3.85 (dd, $J=9.0, 3.6$ Hz, 1H, H-3'), 3.74 (dd, $J=8.2, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.71 (ddd, $J=10.1, 5.0, 2.2$ Hz, 1H, H-5'), 3.63-3.56 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.46 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, OH), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, H-6), 1.32 (s, 3H), 1.19 (d, $J=5.7$ Hz, 3H, H-6') ppm; HRMS (ESI-TOF) $C_{38}H_{52}O_{19}Na$ [$M+Na$]⁺での理論値 835.2995、測定値 835.3000であった。

20

30

【化30】



40

ベンジル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→3)-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4))-

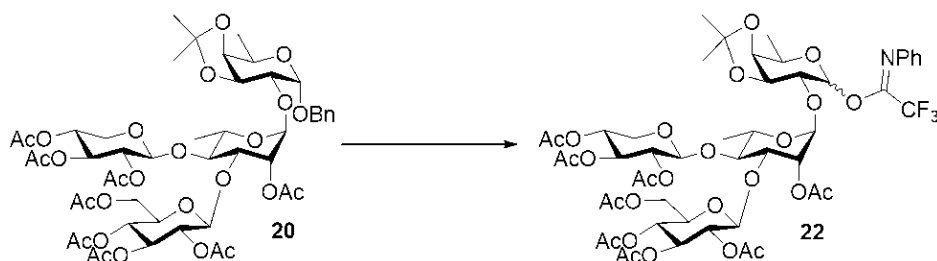
50

2-O-アセチル- α -L-ラモピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4-O-イソプロピリデン- α -D-フコピラノシド(20)。

【0127】

1(13mg、0.031mmol)、19(17mg、0.021mmol)及び活性化された4Å分子ふるい粉末の無水CH₂Cl₂(1mL)中の攪拌懸濁液に、TMSOTf(0.4μL、0.0021mmol)を-50℃でN₂雰囲気下で添加した。0.5時間後に反応が完了したとき、Et₃Nの添加により反応をクエンチし、室温まで温め、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/1)により精製し、無色シロップである20(20mg、89%)を得た: R_f0.27(EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30(m, 5H), 5.30(dd, J=3.6, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 5.16(t, J=9.5 Hz, 1H, H-4''), 5.11(t, J=8.2 Hz, 1H, H-3'''), 5.04-4.98(m, 2H, H-2'', H-3''), 4.96(d, J=1.8 Hz, 1H, H-1'), 4.91(td, J=8.3, 4.9 Hz, 1H, H-4'''), 4.86(dd, J=8.2, 6.3 Hz, 1H, H-2'''), 4.82(d, J=3.6 Hz, 1H, H-1), 4.80(d, J=6.3 Hz, 1H, H-1'''), 4.73(d, J=7.7 Hz, 1H, H-1''), 4.69(d, J=12.1 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.50(d, J=12.1 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.25(dd, J=8.2, 5.3 Hz, 1H, H-3), 4.16-4.09(m, 2H, H-6a'', H-5), 4.09-4.03(m, 2H, H-5a'', H-3'), 4.03-3.99(m, 2H, H-4, H-6b''), 3.75(t, J=9.5 Hz, 1H, H-4'), 3.71-3.66(m, 2H, H-2, H-5'), 3.54(dq, J=9.5, 6.2 Hz, 1H, H-5'), 3.37(dd, J=11.9, 8.3 Hz, 1H, H-5b'''), 2.19(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.33(d, J=6.7 Hz, 3H, H-6), 1.29(s, 3H), 1.10(d, J=6.2 Hz, 3H, H-6') ppm; HRMS(ESI-TOF) C₄₉H₆₆O₂₆Na [M+Na]⁺での理論値1093.3735、測定値1093.3734であった。

【化31】



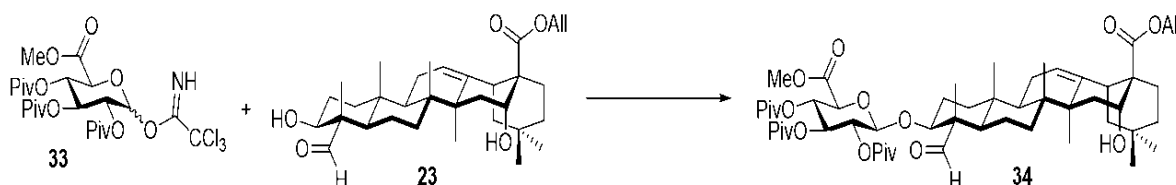
N-フェニル-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-キシロピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4))-2-O-アセチル- α -L-ラモピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4-O-イソプロピリデン- α / β -D-フコピラノシド(22)。

【0128】

20(255mg、0.24mmol)及び20%Pd(OH)₂/C(25mg)のTHF(5mL)中の懸濁液を、室温、H₂(バルーン)雰囲気下で攪拌した。24時間攪拌し、混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=3/2~2/1)により精製し、白色泡状物であるヘミアセタール(180mg、77%)を得た。ヘミアセタール(20mg、0.02

0 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の攪拌溶液に、N-フェニル-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドクロライド (19 μL 、0.12 mmol) 及び DBU (3.7 μL 、0.024 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で添加した。1.5 時間攪拌し、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/1~3/2。0.5% Et_3N を含む) により精製し、無色シロップである 22 (16 mg、68%) を得た。22 α : R_f 0.61 (EtOAc/ヘキサン=3/2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.58 (brs, 1H, H-1), 5.20 (s, 1H, H-1'), 5.19-5.15 (m, 2H), 5.10 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=9.3, 7.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-1'''), 4.86 (td, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J=6.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-1''), 4.23-4.08 (m, 5H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.89 (brs, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=12.1, 7.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (d, $J=5.6$ Hz, 3H) ppm.

【化32】



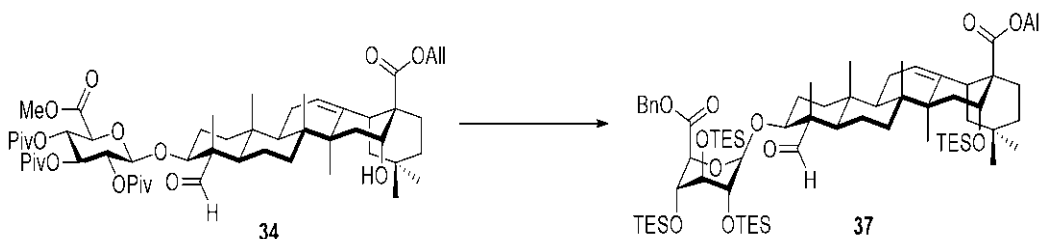
28-O-アリル-3-O-(メチル 2, 3, 4-トリ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルウロネート) キラ酸エステル (34)。

【0129】

33 (500 mg、0.83 mmol)、23 (435 mg、0.83 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH_2Cl_2 (8 mL) 中の攪拌懸濁液に、B (PhF₅)₃ (42 mg、0.083 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、 Et_3N の添加により反応をクエンチした。ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ CH_2Cl_2 /ヘキサン=1/1/6) により精製し、白色固体である 34 (385 mg、48%) を得た: R_f 0.57 (EtOAc/ヘキサン=1:2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H, H-23), 5.88-5.81 (m, 1H, 全内部アルケニル CH), 5.37 (t, $J=3.3$ Hz, 1H, H-12), 5.31-5.27 (m, 2H, H-3', 全末端アルケニル CH_a), 5.20-5.16 (m, 2H, H-4', 全末端アルケニル CH_b), 4.98 (t, $J=8.0$ Hz, H-2'), 4.52-4.44 (m, 4H, H-1', H-16, アリル ic CH₂), 3.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, H-5'), 3.84 (dd, $J=11.8, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (dd, $J=14.3, 4.1$ Hz, 1H, H-18), 2.15 (t, $J=13.6$ Hz, 1H, H-19_a), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 1.25-1.17 (m, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.12-1.10 (m, 10H), 1.09-1.08 (m, 12H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) ppm.

; HRMS (ESI-TOF) $C_{55}H_{84}O_{14}Na$ $[M+Na]^+$ での理論値 991.5753、測定値 991.5758であった。

【化33】



10

28-O-アリル-3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (37)。

【0130】

34 (358 mg、0.37 mmol) の THF (15 mL) 中の攪拌溶液に、1.0 N の KOH (3 mL) を添加し、66°C 還流で加熱した。反応混合物を 24 時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を Amberlyst IR-120H⁺ で中和し、ろ過し、減圧下で濃縮し、乾燥した。残留物を、DMF (7 mL) 中のベンジルブロマイド (88 μL、0.73 mmol) 及び K₂CO₃ (102 mg、0.73 mmol) で室温で処理した。2 時間攪拌し、反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂=1/15) により精製し、黄色固体であるベンジルエステルを得た。ベンジルエステル (266 mg、0.34 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (5 mL) 中の攪拌溶液に、TESOTf (0.6 mL、2.7 mmol) 及び 2,6-ルチジン (0.4 mL、3.4 mmol) を N₂ 雰囲気下で室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ の添加によりクエンチした。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/40) により精製し、無色シロップである 37 (310 mg、67%、3 工程) を得た：R_f 0.71 (EtOAc/ヘキサン=1/10)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H, H-23), 7.39-7.30 (m, 5H), 5.90-5.80 (m, 1H, 全内部 アルケニル CH), 5.35 (s, 1H, H-12), 5.29 (d, J=17.2 Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_a), 5.20 (d, J=10.7 Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_b), 5.17-5.15 (m, 2H, Bn CH₂), 4.58-4.57 (m, 2H, H-1', H-16), 4.53-4.40 (m, 2H, アリル ic CH₂), 4.27 (dd, J=6.2, 4.9 Hz, 1H, H-4'), 4.22 (d, J=6.2 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (dd, J=11.4, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.61 (d, J=4.9 Hz, 1H, H-3'), 3.57 (d, J=3.4 Hz, 1H, H-2'), 3.02 (d, J=11.6 Hz, 1H, H-18), 2.23 (t, J=13.5 Hz, 1H, H-19), 1.99 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.75-1.53 (m, 5H), 1.48-1.31 (m, 5H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.20-1.23 (m, 3H), 1.11-1.06 (m, 4H), 1.03-0.85 (m, 47H), 0.72-0.52 (m, 27H) ppm; HRMS (ESI-TOF) $C_{70}H_{120}O_{11}Si_4Na$ $[M+Na]^+$ での理論値 1271.7800、測定値 1271.7829 であった。

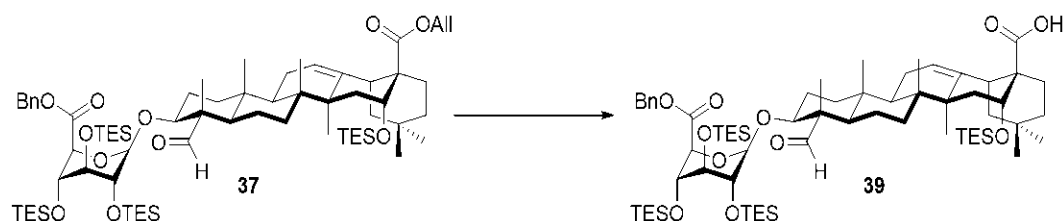
20

30

40

50

【化 3 4】

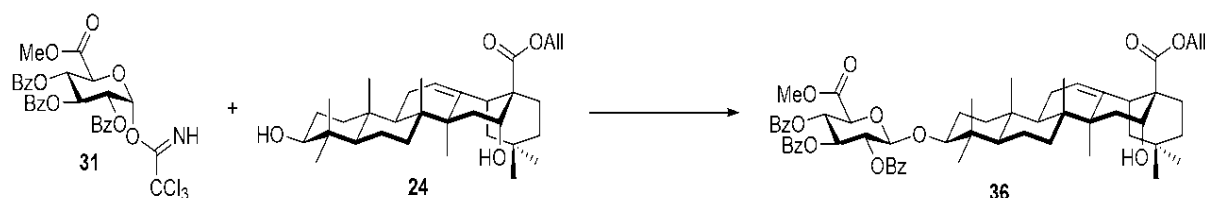


3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-16-O-トリエチルシリルキラ酸 (39)。

【0131】

37 (0.60 g、0.48 mmol) 及び PPh_3 (0.31 g、1.2 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の攪拌溶液に、予め混合された 1,4-ジオキサン (2.5 mL) 中のギ酸 (0.38 mL、10 mmol) / Et_3N (1.3 mL、9.6 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (2.5 mL) 中の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54 mg、0.24 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 12 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 EtOAc / ヘキサン = 1 / 6) により精製し、白色泡状物である 39 (0.48 g、83%) を得た： R_f 0.25 (EtOAc / ヘキサン = 1 / 6)； ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H, H-23), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.34 (t, J = 3.4 Hz, 1H, H-12), 5.16 (s, 2H, Bn-CH_2), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-1'), 4.53 (s, 1H, H-16), 4.28 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H, H-4'), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H-5'), 3.82 (dd, J = 11.8, 4.6 Hz, 1H, H-3), 3.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-3'), 3.58 (d, J = 4.4, 1H, H-2'), 2.95 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.21 (t, J = 13.6 Hz, 1H, H-19a), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.21-1.12 (m, 3H), 1.10-1.03 (m, 4H), 1.02-0.87 (m, 46H), 0.70-0.53 (m, 27H) ppm；HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{67}\text{H}_{116}\text{O}_{11}\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値 1231.7487、測定値 1231.7507であった。

【化 3 5】



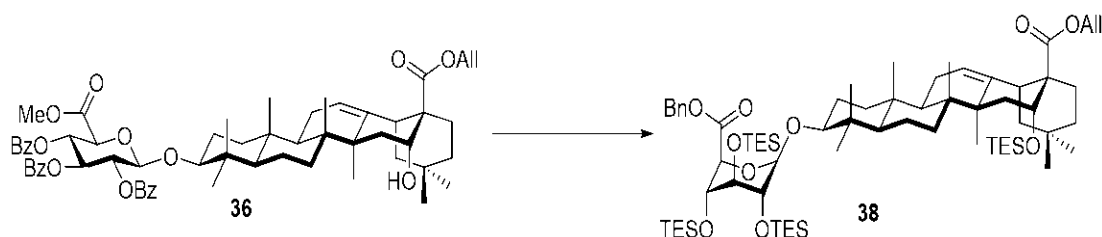
28-O-アリル-3-O-(メチル 2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルウロネート) エキノシストエステル (36)。

【0132】

31 (20 mg、0.030 mmol)、24 (7.7 mg、0.015 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH_2Cl_2 (0.6 mL) 中の攪拌懸濁液に、 $\text{B}(\text{PhF}_5)_3$ (1.5 mg、0.0030 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、 Et_3N の添加により反応をクエンチし、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル； EtOAc / CH_2Cl_2 / ヘキサン = 1 / 1 / 6) により精製し、白色固体である 36 (11 mg、72%) を得た： R_f 0.42 (EtOAc / ヘキサン = 1 : 2)； ^1H NMR (600 MHz,

CDCl_3) δ 7.95-7.91 (m, 4H), 7.85 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 2H), 5.91 (t, $J=9.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.89-5.82 (m, 1H, 全内部 アルケニル CH), 5.64 (t, $J=9.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.59 (dd, $J=9.7, 7.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.39 (t, $J=3.6$ Hz, 1H, H-12), 5.29 (dt, $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_a), 5.20 (dt, $J=10.5, 1.3$ Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_b), 4.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.53 - 4.45 (m, 3H, H-16, アリル ic CH_2), 4.30 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, H-5'), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (dd, $J=11.7, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 3.06 (dd, $J=14.4, 4.3$ Hz, 1H, H-18), 2.14 (dd, $J=13.7$ Hz, 1H, H-19a), 1.90-1.85 (m, 4H, H-2a, H-11ab, H-22a), 1.82-1.71 (m, 4H, H-2b, H-15a, H-21a, H-22b), 1.65-1.61 (m, 1H, H-1a), 1.55-1.52 (m, 2H, H-9, 16-OH), 1.44-1.34 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.34-1.30 (m, 4H, H-15b, H-27), 1.26-1.19 (m, 3H, H-6b, H-7b, H-21b), 1.14-1.10 (m, 1H, H-19b), 0.97 (s, 3H, H-30), 0.94-0.92 (m, 1H, H-1b), 0.90 (s, 3H, H-29), 0.88 (s, 3H, H-25), 0.71 (s, 3H, H-23), 0.70-0.65 (m, 4H, H-5, H-26), 0.62 (s, 3H, H-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{61}\text{H}_{74}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値1037.5022、測定値1037.5026であった。

【化36】



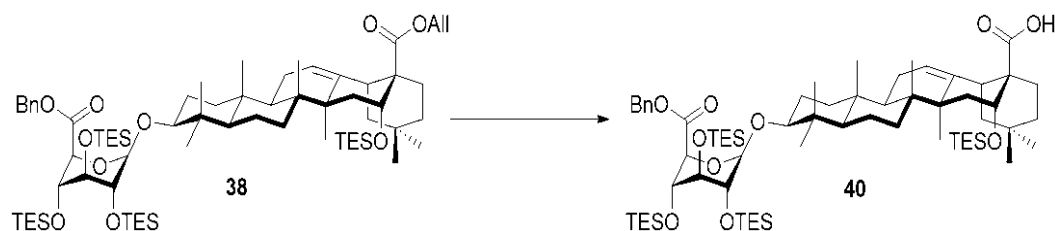
28-O-アリル-3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-16-O-トリエチルシリルエキノシステエステル (38)。

【0133】

36 (0.45 g、0.41 mmol) の THF (25 mL) 中の攪拌溶液に、1.0 N の KOH (5 mL) を添加し、45℃で加熱した。反応混合物を12時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を Amberlyst IR-120H⁺ で中和し、ろ過し、濃縮し、減圧下で乾燥した。残留物を、DMF (8 mL) 中のベンジルブロマイド (98 μL、0.82 mmol) 及び K_2CO_3 (113 mg、0.82 mmol) により、室温で処理した。12時間攪拌した後、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/20$) により精製し、ベンジルエステルを得た。ベンジルエステルの無水 CH_2Cl_2 (8 mL) 中の攪拌溶液に、TESOTf (0.74 mL、3.3 mmol) 及び2,6-ルチジン (0.48 mL、4.1 mmol) を N_2 雰囲気下で室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 の添加によりクエンチした。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/40$) により精製し、無色シロップである38 (0.21 g、41%) を得た： R_f 0.41 ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1/20$)； ^1H NMR (400 MHz, C

DCI₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.92-5.82 (m, 1H, 全内部アルケニル CH), 5.35 (s, 1H, H-12), 5.33-5.27 (m, 1H, 全末端アルケニル CH), 5.20 (d, J=10.3 Hz, 1H, 全末端アルケニル CH), 5.16 (s, 2H, Bn CH₂), 4.77 (d, J=4.2 Hz, 1H, H-1'), 4.59 (s, 1H, H-16), 4.53-4.43 (m, 2H All CH₂), 4.34 (dd, J=6.1, 5.1 Hz, 1H, H-4'), 4.27 (d, J=6.1 Hz, 1H, H-5'), 3.73 (d, J=4.2 Hz, 1H, H-2'), 3.65 (d, J=5.1 Hz, 1H, H-3'), 3.06-2.98 (m, 2H, H-3, H-18), 2.23 (t, J=13.5 Hz, 1H, H-19_a), 1.96 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.16-1.04 (m, 2H), 1.04-0.90 (m, 42H), 0.89-0.84 (s, 7H), 0.78 (s, 3H), 0.72-0.55 (m, 28H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₀H₁₂₂O₁₀Si₄Na [M+Na]⁺での理論値1257.8007、測定値1257.8019であった。

【化37】



3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-16-O-トリエチルシリルエキノシスチン酸 (40)。

【0134】

38 (194 mg、0.16 mmol) 及び PPh₃ (1.03 mg、0.39 mmol) の1,4-ジオキサン (4 mL) 中の攪拌溶液に、予め混合された1,4-ジオキサン (2 mL) 中のギ酸 (150 μL、3.3 mmol) / Et₃N (430 μL、3.1 mmol) 及び1,4-ジオキサン (2 mL) 中の Pd(OAc)₂ (17 mg、0.078 mmol) を室温で添加した。反応混合物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/6) により精製し、白色泡状物である40 (168 mg、89%) を得た: R_f0.58 (EtOAc/ヘキサン=1/6); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.34 (s, 1H, H-12), 5.16 (s, 2H, Bn CH₂), 4.78 (d, J=4.3 Hz, 1H, H-1'), 4.55 (s, 1H, H-16), 4.34 (t, J=5.5 Hz, 1H, H-4'), 4.27 (d, J=5.8 Hz, 1H, H-5'), 3.73 (d, J=3.9 Hz, 1H, H-2'), 3.66 (d, J=5.0 Hz, 1H, H-3'), 3.02 (dd, J=11.5, 3.7 Hz, 1H, H-3), 2.95 (d, J=11.3 Hz, 1H, H-18), 2.21 (t, J=13.5 Hz, 1H, H-19_a), 1.96 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.92-1.62 (m, 7H), 1.62-1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.17-1.04 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 42H), 0.90-0.84 (s, 7H), 0.79 (s, 3H), 0.73-0.55 (m, 28H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₆₇H₁₁₈O₁₀Si₄Na [M+Na]⁺での理論値1217.7694、測定値1217.7703であった。

10

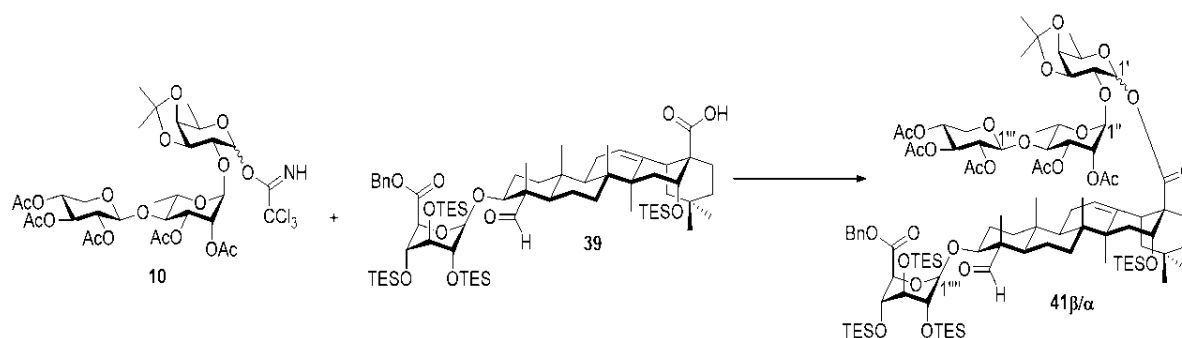
20

30

40

50

【化 3 8】



10

3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4))-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β/α-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (41β/α)

【0135】

10 (276 mg、0.33 mmol)、39 (266 mg、0.22 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH_2Cl_2 (11 mL) 中の攪拌懸濁液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (約 48%、12 μL 、0.044 mmol) を -75°C で N_2 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、 Et_3N の添加により反応をクエンチし、室温まで温め、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ヘキサン}=2/1/5$) により精製し、無色シロップである 41β (391 mg、94%) を得た。41β: R_f 0.64 ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1:1$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H, H-23), 7.40-7.28 (m, 5H), 5.41 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.34 (t, $J=3.5$ Hz, 1H, H-12), 5.25 (dd, $J=3.5$, 1.6 Hz, 1H, H-2''), 5.21 (dd, $J=9.8$, 3.5 Hz, 1H, H-3''), 5.16 (s, 2H, Bn CH_2), 5.13 (t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-3'''), 4.98 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, H-1'''), 4.96 (td, $J=9.2$, 5.5 Hz, 1H, H-4'''), 4.85 (dd, $J=9.2$, 7.7 Hz, 1H, H-2'''), 4.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-1'''), 4.58 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, H-1'''), 4.49 (s, 1H, H-16), 4.27 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, H-4'''), 4.22 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, H-5'''), 4.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-3'), 4.13 (dd, $J=11.7$, 5.4 Hz, 1H, H-5a'), 4.01 (dd, $J=6.0$, 2.0 Hz, 1H, H-4'), 3.87 (qd, $J=6.5$, 2.0 Hz, 1H, H-5'), 3.84-3.79 (m, 2H, H-3, H-5'), 3.66 (dd, $J=7.5$, 6.3 Hz, 1H, H-2'), 3.64-3.60 (m, 2H, H-3''', H-4'), 3.57 (dd, $J=4.3$, 0.9 Hz, 1H, H-2'''), 3.34 (dd, $J=11.7$, 9.3 Hz, 1H, H-5b'''), 2.94 (dd, $J=14.2$, 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.23 (t, $J=13.6$ Hz, 1H, H-19a), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 4H, H-2, Ac CH_3), 1.88-1.75 (m, 5H, H-11ab, H-21a, H-22ab), 1.73-1.65 (m, 2H, H-2a, H-15a), 1.63-1.60 (m, 1H, H-9), 1.57-1.55 (m, 1H, H-1a), 1.53 (s, 3H, イソプロピリデン CH_3), 1.47-1.40 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.35 (s, 3H, H-27), 1.34 (s, 3H, イソプロピリデン CH_3), 1.29 (d, $J=6.5$ Hz, 4H, H-6'), 1.27-1.24 (m

20

30

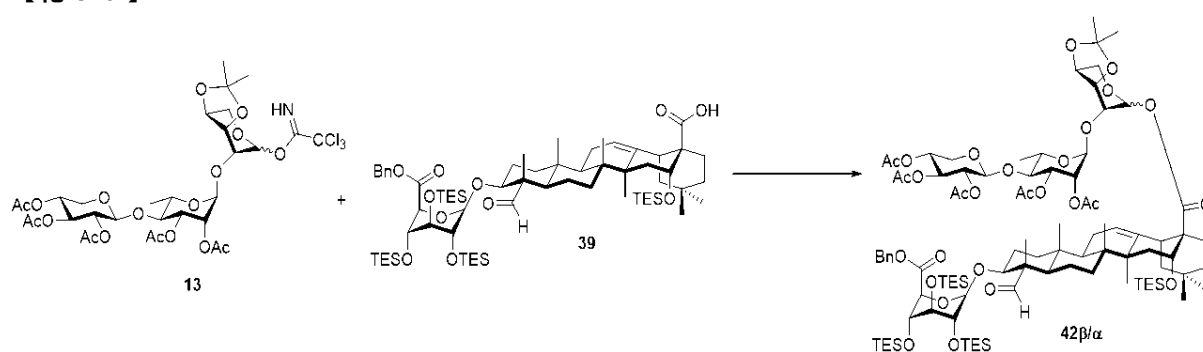
40

50

, H-6'', H-15b), 1.19-1.16 (m, 2H, H-5, H-6b), 1.12 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-21b), 1.09 (s, 3H, H-24), 1.05 (dd, J=12.1, 4.0 Hz, 1H, H-19b), 1.01-0.89 (m, 44H, TES CH₃, H-1b, H-7b, H-25, H-30), 0.89 (s, 3H, H-29), 0.73 (s, 3H, H-26), 0.69-0.55 (m, 24H, TES CH₂) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₉₇H₁₅₈O₂₈Si₄Na [M+Na]⁺での理論値1906.9937、測定値1906.9959であった。

41α: R_f0.69 (EtOAc/ヘキサン=1:1), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H, H-23), 7.37-7.30 (m, 5H), 6.02 (d, J=3.7 Hz, 1H, H-1''), 5.39 (t, J=3.6 Hz, 1H, H-12), 5.21 (dd, J=3.5, 1.7 Hz, 1H, H-2'''), 5.16 (s, 2H, Bn C-H₂), 5.11 (t, J=9.0 Hz, 1H, H-3'''), 5.08-5.06 (m, 2H, H-1''', H-3'''), 4.93 (td, J=9.0, 5.3 Hz, 1H, H-4'''), 4.80 (dd, J=9.0, 7.4 Hz, 1H, H-2'''), 4.66 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-1'''), 4.58 (d, J=4.4 Hz, 1H, H-1'), 4.56 (s, 1H, H-16), 4.27 (t, J=6.3 Hz, 1H, H-4'), 4.21 (d, J=6.3 Hz, 1H, H-5'), 4.19 (dd, J=8.0, 5.1 Hz, 1H, H-3'), 4.13-4.09 (dd, J=11.8, 5.2 Hz, 1H, H-5a'''), 4.06-4.01 (m, 2H, H-4'', H-5'), 3.87 (dd, J=8.0, 3.7 Hz, 1H, H-2''), 3.81 (dd, J=11.8, 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.70-3.64 (m, 1H, H-5'''), 3.63-3.58 (m, 2H, H-4''', H-3'), 3.57 (dd, J=4.4, 1.1 Hz, 1H, H-2'), 3.35 (dd, J=11.8, 9.0 Hz, 1H, H-5b'''), 3.00 (dd, J=14.3, 4.1 Hz, 1H, H-18), 2.19 (t, J=13.2 Hz, 1H, H-19a), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H, H-2a), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 3H, H-22a, H-11ab), 1.81-1.65 (m, 3H, H-21a, H-22b, H-2b), 1.62-1.52 (m, 3H, H-9, H-1a, H-15a), 1.51 (s, 3H, イソプロピリデン CH₃), 1.48-1.40 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.35 (s, 3H, H-27), 1.34 (s, 3H, イソプロピリデン CH₃), 1.32 (d, J=6.5 Hz, 3H, H-6'), 1.29-1.27 (m, 4H, H-15b, H-6'''), 1.23-1.11 (m, 3H, H-21b, H-5, H-6b), 1.09-1.05 (m, 4H, H-24, H-19b), 1.01 (m, TES CH₃×3), 0.96-0.90 (m, 35H, H-1b, H-7b, H-25, H-30, TES CH₃×9), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.73 (s, 3H, H-26), 0.67 (m, 6H, TES CH₂×3), 0.62-0.54 (m, 18H, TES CH₂×9) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₉₇H₁₅₈O₂₈Si₄Na [M+Na]⁺での理論値1906.9937、測定値1906.9967であった。

【化39】



3-O- (ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート) -28-O- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル- (1→4) -2, 3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル- (1→2) -3, 4-O-イソプロピリデン-β/α-L-アラビノピラノシル) -16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (42β/α)。

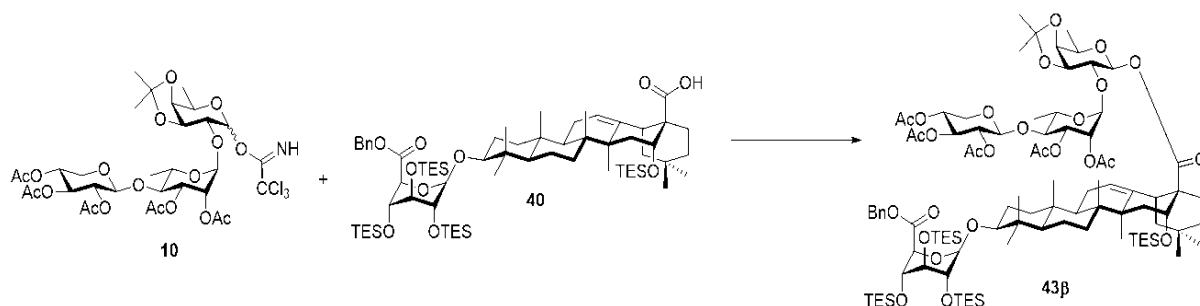
【0136】

13 (67 mg、0.081 mmol)、39 (65 mg、0.054 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (6 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃・OEt₂ (約 48%、1.5 μL、0.0058 mmol) を -75 °C で N₂ 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、Et₃N により反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=2/1/5) により精製し、無色シロップである 101 (101β: 76 mg、75%、101α: 15 mg、16%) を得た。42β: R_f 0.24 (EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=2/1/5); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H, H-23), 7.39-7.29 (m, 5H), 5.76 (d, J=3.8 Hz, 1H, H-1'), 5.35 (s, 1H, H-12), 5.21 (s, 1H, H-2''), 5.19-5.15 (m, 3H, H-3'', Bn CH₂), 5.13 (t, J=9.2 Hz, 1H, H-3'''), 4.97-4.92 (m, 2H, H-1'', H-4'''), 4.86 (dd, J=9.2, 7.6 Hz, 1H, H-2'''), 4.63 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-1'''), 4.58 (d, J=4.2 Hz, 1H, H-1'''), 4.55 (s, 1H, H-16), 4.35 (q, J=6.2 Hz, 1H, H-4'), 4.27 (t, J=5.8 Hz, 1H, H-4'''), 4.21 (d, J=6.3 Hz, 1H, H-5'''), 4.17 (t, J=5.4 Hz, 1H, H-3'), 4.12 (dd, J=11.5, 5.1 Hz, 1H, H-5a'''), 3.85-3.76 (m, 4H, H-3, H-2', H-5a', H-5'''), 3.71 (dd, J=11.7, 8.2 Hz, 1H, H-5b'), 3.64-3.60 (m, 2H, H-4'', H-3'''), 3.57 (d, J=4.2 Hz, 1H, H-2'''), 3.33 (t, J=10.6 Hz, 1H, H-5b'''), 2.98 (d, J=11.8 Hz, 1H, H-18), 2.24 (t, J=13.5 Hz, 1H, H-19a), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 4H, Ac CH₃, H-2a), 1.89-1.65 (m, 7H, H-2b, H-11ab, H-15a, H-21a, H-22ab), 1.63-1.60 (m, 1H, H-9), 1.56 (d, J=13.5 Hz, 1H, H-1a), 1.51 (s, 3H, CH₃) 1.48-1.40 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.35 (s, 6H, H-27, CH₃), 1.27-1.24 (m, 4H, H-15b, H-6'), 1.20-1.12 (m, 3H, H-5, H-6b, H-21b), 1.09 (s, 3H, H-24), 1.06 (d, J=13.2 Hz, 1H, H-19b), 1.01-0.90 (m, 4H, H-1b, H-7b, H-25, H-30, TES CH₃), 0.89 (s, 3H, H-29), 0.72 (s, 3H, H-26), 0.69-0.53 (m, 24H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₉₆H₁₅₆O₂₈Si₄Na [M+Na]⁺での理論値 1892.9793、測定値 1892.9791 であった。

42α: R_f 0.29 (EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=2/1/5); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H, H-23), 7.39-7.30 (m, 5H), 6.07 (d, J=3.3 Hz, 1H, H-1'), 5.39 (t, J=3.5 Hz, 1H, H-12), 5.22 (dd, J=3.5, 1.3 Hz, 1H, H-2'''), 5.16 (s, 2H, Bn CH₂), 5.11 (t, J=8.9 Hz, 1H, H-3'''), 5.07 (dd, J=9.7, 3.5 Hz, 1H, H-3'''), 5.05 (d, J=1.3 Hz, 1H, H-1'''), 4.94 (t

d, $J=8.9, 5.3$ Hz, 1H, H-4'''), 4.81 (dd, $J=8.9, 7.4$ Hz, 1H, H-2'''), 4.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-1'''), 4.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.57 (s, 1H, H-16), 4.27 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, H-4'), 4.25-4.20 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 4.11 (dd, $J=11.8, 5.3$ Hz, 1H, H-5_a'''), 4.05-4.01 (d, $J=13.4$ Hz, 1H, H-5_a'), 3.91-3.84 (m, 2H, H-2'', H-5_b'''), 3.81 (dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (dq, $J=9.5, 6.1$ Hz, 1H, H-5'''), 3.64-3.59 (m, 2H, H-4''', H-3'), 3.57 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-2'), 3.36 (dd, $J=11.8, 9.1$ Hz, 1H, H-5_b'''), 2.99 (dd, $J=14.4, 4.0$ Hz, 1H, H-18), 2.20 (t, $J=13.6$ Hz, 1H, H-19_a), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.99 (m, 1H, H-2_a), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 3H, H-22_a, H-11_{ab}), 1.81-1.65 (m, 3H, H-21_a, H-22_b, H2_b), 1.65-1.62 (m, 1H, H-9), 1.58-1.53 (m, 2H, H-1_a, H-15_a), 1.51 (s, 3H, イソプロピリデン CH₃), 1.45-1.40 (m, 2H, H-6_a, H-7_a), 1.36-1.35 (m, 6H, H-27, イソプロピリデン CH₃), 1.32 (dd, $J=14.5, 1.6$ Hz, 1H, H-15_b), 1.29 (d, $J=6.1$ Hz, 3H, H-6'''), 1.23-1.15 (m, 3H, H-5, H-6_b, H-21_b), 1.10-1.05 (m, 4H, H-19_b, H-24), 1.04-0.89 (m, 44H, H-1_b, H-7_b, H-25, H-30, TES CH₃×12), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.73 (s, 3H, H-26), 0.71-0.54 (m, 24H, TES CH₂×12) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₉₆H₁₅₆O₂₈Si₄Na [M+Na]⁺での理論値1892.9793、測定値1892.9780であった。

【化40】

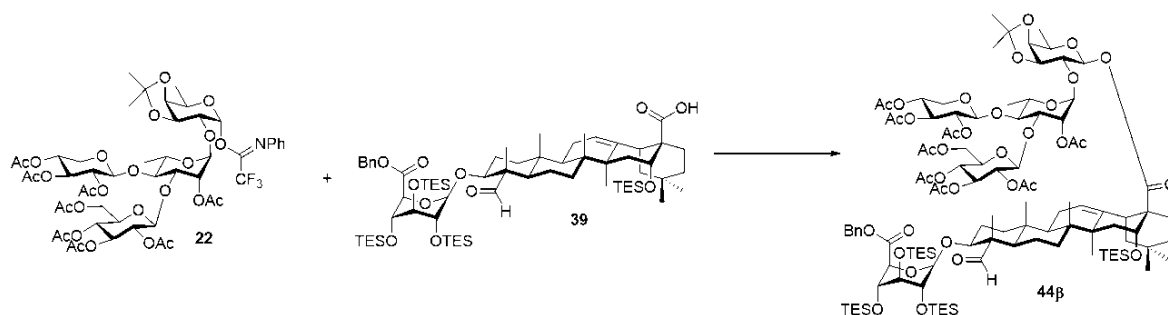


3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4))-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルエキノシストエステル(43β)。

【0137】

10 (166 mg、0.20 mmol)、40 (158 mg、0.13 mmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (6.5 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃·OEt₂ (約 48%、7.0 μL、0.026 mmol) を -75℃ で N₂ 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、Et₃N により反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=2/1/5) により精製し、無色シロップである 43β (237 mg、96%) を得た。102β: R_f 0.23 (EtOAc/CH₂Cl₂

／ヘキサン＝2／1／5)； ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.42 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.34 (s, 1H, H-12), 5.26 (dd, $J=3.4, 1.5$ Hz, 1H, H-2''), 5.21 (dd, $J=9.8, 3.4$ Hz, 1H, H-3''), 5.16 (d, $J=3.2$ Hz, 2H, Bn CH_2), 5.13 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, H-3'''), 4.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-1'''), 4.95 (td, $J=9.3, 5.4$ Hz, 1H, H-4'''), 4.85 (dd, $J=9.3, 7.6$ Hz, 1H, H-2'''), 4.77 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-1'''), 4.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-1'''), 4.50 (s, 1H, H-16), 4.33 (dd, $J=6.1, 5.8$ Hz, 1H, H-4'''), 4.26 (d, $J=6.1$ Hz, 1H, H-5'''), 4.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-3'), 4.12 (dd, $J=11.7, 5.4$ Hz, 1H, H-5_a'), 4.01 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 3.89-3.81 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.72 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-2'''), 3.68-3.61 (m, 3H, H-2', H-3''', H-4''), 3.34 (dd, $J=11.9, 9.3$ Hz, 1H, H-5_b'''), 3.01 (dd, $J=11.7, 4.3$ Hz, 1H, H-3), 2.93 (dd, $J=14.2, 3.7$ Hz, 1H, H-18), 2.23 (t, $J=13.5$ Hz, 1H, H-19_a), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H, H-2_a), 1.86-1.76 (m, 6H, H-11_ab, H-22_a, H-21_a, H-22_b), 1.76-1.71 (m, 1H, H-15_a), 1.67-1.65 (m, 1H, H-2_b), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデン CH_3), 1.53-1.42 (m, 4H, H-9, H-1_a, H-6_a, H-7_a), 1.34-1.33 (m, 6H, H-27, イソプロピリデン CH_3), 1.31-1.24 (m, 9H, H-6', H-6'', H-6_b, H-7_b, H-15_b), 1.11-1.10 (m, 1H, H-21_b), 1.07-1.02 (m, 2H, H-19_b), 1.01-0.91 (m, 42H, H-23, H-30, TES CH_3), 0.89 (s, 3H, H-25), 0.88 (s, 5H, H-29), 0.79 (s, 3H, H-24), 0.73 (s, 3H, H-26), 0.70-0.55 (m, 25H, H-5, TES CH_2) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{97}\text{H}_{160}\text{O}_{27}\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値1893.0144、測定値1893.0150であった。
【化41】



3-O-(ベンジル 2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート)-28-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→3)-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4))-2-O-アセチル-α-L-ラモピラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル(44β)

【0138】

22 (22mg、0.019mmol)、39 (23mg、0.019mmol) 及び活性化された4 Å分子ふるい粉末の無水 CH_2Cl_2 (1mL) 中の攪拌懸濁液に、 BF_3

・OEt₂ (約48%、2.0 μL、0.0076 mmol) を-75℃でN₂雰囲気下で添加した。0.5時間後に反応が完了したとき、飽和NaHCO₃の添加により反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=4/1/7)により精製し、無色シロップである103 (44β:19mg、46%; 44α:2mg、5%)を得た。44β: R_f0.60 (EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H, H-23), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.39 (d, J=7.3 Hz, 1H, H-1'), 5.32 (t, J=3.6 Hz, 1H, H-12), 5.17 (dd, J=3.5, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 5.16 (d, J=1.8 Hz, 2H, Bn-CH₂), 5.15-5.09 (m, 3H, H-3', H-4', H-3'), 5.02 (m, J=7.8 Hz, 1H, H-2'), 4.95 (d, J=1.8 Hz, 1H, H-1'), 4.91 (td, J=8.0, 4.9 Hz, 1H, H-4'), 4.85-4.81 (m, 2H, H-2', H-1'), 4.68 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'), 4.58 (d, J=4.4 Hz, 1H, H-1'), 4.47 (s, 1H, H-16), 4.28-4.25 (m, 2H, H-4', H-6a'), 4.21 (d, J=6.3 Hz, 1H, H-5'), 4.16 (t, J=6.0 Hz, 1H, H-3'), 4.14-4.09 (m, 2H, H-6b', H-5a'), 4.03 (dd, J=6.0, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 3.99 (dd, J=9.4, 3.5 Hz, 1H, H-3'), 3.86 (qd, J=6.5, 1.9 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H, H-3), 3.76 (t, J=9.4 Hz, 1H, H-4'), 3.71-3.62 (m, 3H, H-5', H-2', H-5'), 3.61 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H, H-3'), 3.57 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H, H-2'), 3.40 (dd, J=11.9, 8.1 Hz, 1H, H-5b'), 2.91 (dd, J=14.4, 4.2 Hz, 1H, H-18), 2.22 (t, J=13.5 Hz, 1H, H-19a), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 1H, H-2a), 1.87-1.84 (m, 2H, H-11ab), 1.80 (s, 3H, H-21a, H-22a), 1.70-1.68 (m, 2H, H-2b, H-15a), 1.59-1.56 (m, 2H, H-9, H-1a), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデン-CH₃), 1.45-1.41 (m, 2H, H-6b, H-7a), 1.34 (s, 6H, H-27, イソプロピリデン-CH₃), 1.28 (d, J=6.5 Hz, 3H, H-6'), 1.26-1.24 (m, 1H, H-15b), 1.22 (d, J=6.1 Hz, 3H, H-6'), 1.18-1.16 (m, 2H, H-5, H-6b), 1.13-1.11 (m, 1H, H-21b), 1.08 (s, 3H, H-24), 1.06-1.02 (m, 1H, H-19b), 1.00-0.92 (m, 4H, H-1b, H-7b, H-25, H-30, TES-CH₃), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.74 (s, 3H, H-26), 0.68-0.55 (m, 24H, TES-CH₂) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₁₀₉H₁₇₄O₃₆Si₄Na [M+Na]⁺での理論値2195.0788、測定値2195.0785であった。

【0139】

アミド結合形成の一般的な手順:

10

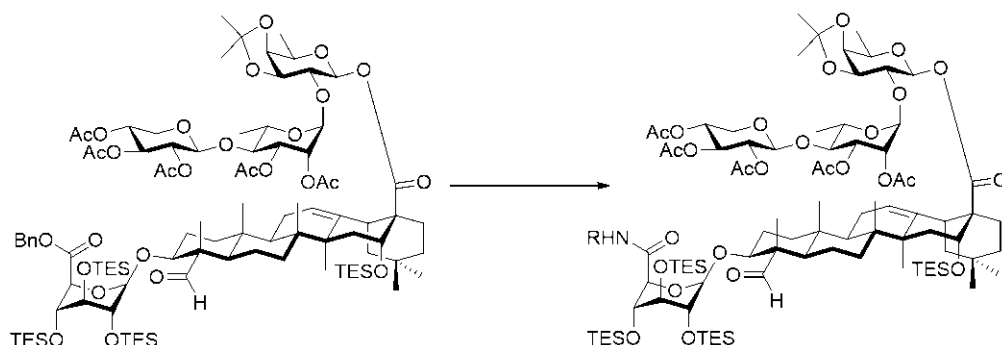
20

30

40

50

【化 4 2】



10

【0140】

ベンジルエステル出発材料（1当量）及び10%Pd/C（10%w/v）のTHF（50mM）中の懸濁液を、室温でH₂雰囲気（バルーン）下で撹拌した。反応混合物を12～24時間撹拌した。得られた混合物をセライトでろ過し、濃縮し、減圧下で乾燥し、粗酸中間体を得た。粗酸中間体、HBTU（3当量）及びDIPEA（3当量）の無水CH₂Cl₂（50mM）中の撹拌溶液に、アルキルアミン（3当量）をN₂雰囲気下で室温で添加した。反応混合物を4時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=2/1/5～1/1/2）によって精製し、2工程収率61～95%でアミド生成物を得た。

20

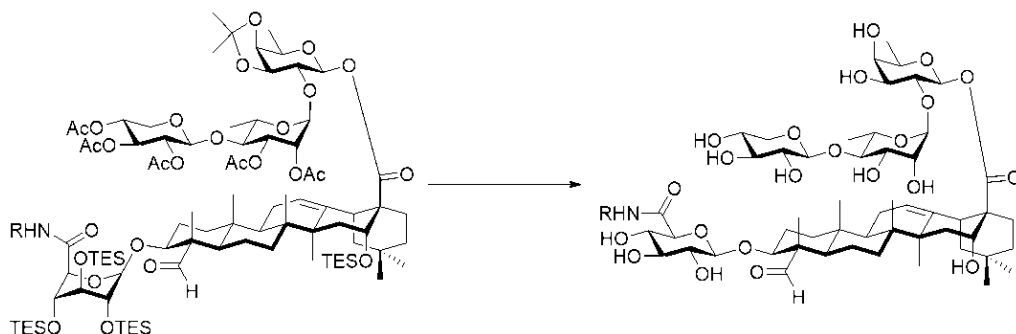
【0141】

いくつかの実施形態において、シリル基は、水素化分解条件下でランダムに脱保護され、次のアミドカップリング工程において分離不可能な混合物を生じさせる。したがって、短いカラム（シリカ、EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=1/1/2）でろ過した後、混合物は、構造的特徴づけなしに、全体的な脱保護工程に直接進められる。

【0142】

全体的な脱保護の一般的な手順：

【化 4 3】



30

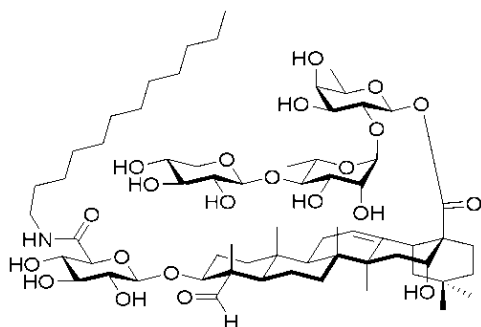
【0143】

出発材料のCH₂Cl₂（10mM）中の溶液に、予めに冷却されたTFA/H₂O=4/1溶液（CH₂Cl₂に対して50%v/v）を0℃で添加し、30分間撹拌した。溶媒を減圧下（<1torr）で0℃で蒸発させ、高真空下で室温で1時間乾燥した。残留物のMeOH（10mM）溶液に、K₂CO₃（20当量）を添加し、室温で12時間撹拌した。懸濁液を遠心分離し、液体をHPLCで精製し、2工程収率30～75%で生成物を得た。（HPLCカラム：SUPELCO Ascentis C18 25cm×10mm、5μm；移動相：20%ACN/H₂O gradient～90%ACN/H₂Oを20分間、次に90%ACN/H₂Oイソクラティックを15分間；流速：5mL/min）。

40

50

【化 4 4】



3-O-(N-(ドデシル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル) キラ酸エステル (46)。

【0144】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である46を収率68%で得た：[α]_D²⁰ -68.0 (c 0.15, MeOH)；¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.43 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1''), 5.31 (t, J=3.5 Hz, 1H, H-12), 5.28 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 4.49-4.48 (m, 2H, H-1''', H-16), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''), 3.92-3.79 (m, 6H, H-2'', H-3, H-5''', H-3'', H-2', H-5''), 3.69-3.64 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''), 3.57-3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.49-3.42 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3''', H-3'''), 3.28-3.26 (m, 1H, -NHCH_a-), 3.24-3.17 (m, 3H, -NHCH_b-, H-2''', H-5'''), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H, H-2'''), 2.94 (dd, J=14.1, 4.3 Hz, 1H, H-18), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19a), 1.97-1.89 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.84-1.64 (m, 5H, H-2_b, H-22_b, H-9, H-1_a, H-15_a), 1.58-1.48 (m, 4H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.45 (dd, J=14.8, 2.7 Hz, 1H, H-15_b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.37-1.27 (m, 23H, H-5, H-6_b, H-6'', 炭素鎖 CH₂×9), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6'), 1.19-1.16 (m, 1H, H-21_b), 1.14 (s, 3H, H-24), 1.12-1.09 (m, 1H, H-1_b), 1.07-1.04 (m, 1H, H-19_b), 1.02 (s, 3H, H-25), 0.98-0.94 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.91 (t, J=7.0 Hz, 3H, 炭素鎖 CH₃), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26)；¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 144.9 (C-13), 123.1 (C-12), 107.0 (C-1'''), 105.1 (C-1'''), 101.1 (C-1'), 95.2 (C-1'), 84.0 (C-4'), 83.5 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''), 76.1 (C-2'''), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4'''), 68.8 (C-5'), 67.3 (C-5'''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.1

10

20

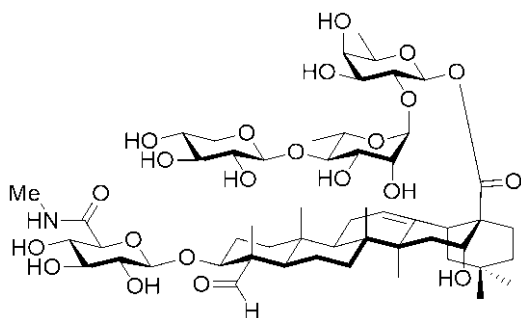
30

40

50

(炭素鎖 CH_2), 39.5 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 33.1 (炭素鎖 CH_2), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.9 (炭素鎖 CH_2), 30.9 (炭素鎖 CH_2), 30.8 (炭素鎖 CH_2), 30.8 (炭素鎖 CH_2), 30.6 (炭素鎖 CH_2), 30.5 (炭素鎖 CH_2), 30.3 (炭素鎖 CH_2), 28.0 (炭素鎖 CH_2), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 23.8 (炭素鎖 CH_2), 21.6 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 14.5 (炭素鎖 CH_3), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{65}\text{H}_{107}\text{NO}_{22}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値 1276.7177、測定値 1276.7209であった。

【化45】



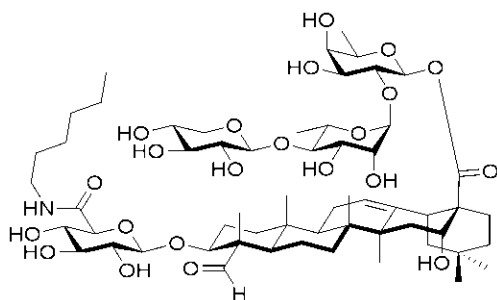
3-O-(N-(メチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(47)。

【0145】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である47を収率36%で得た： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.8$ (c 0.22, MeOH)； ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.52 (s, 1H, アミド NH), 5.40 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.31 (t, 1H, $J=3.5$ Hz, H-12), 5.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.49-4.47 (m, 2H, H-1'', H-16), 4.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-1'''), 3.90 (dd, $J=3.3, 1.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.89-3.79 (m, 5H, H-3, H-5a'', H-3'', H-2', H-5'), 3.69-3.64 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''), 3.56-3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.46 (ddd, $J=10.4, 8.8, 5.4$ Hz, 1H, H-4'''), 3.41 (t, $J=9.1$ Hz, 1H, H-4'''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3'', H-3'''), 3.23-3.17 (m, 2H, H-2''', H-5b'''), 3.13 (dd, $J=9.2, 7.9$ Hz, 1H, H-2'''), 2.94 (dd, $J=14.6, 4.1$ Hz, 1H, H-18), 2.80 (s, 3H, -NHCH₃), 2.30 (t, $J=13.7$ Hz, 1H, H-19a), 1.94-1.91 (m, 5H, H-2a, H-11ab, H-21a, H-22a), 1.81-1.66 (m, 5H, H-2b, H-22b, H-9, H-1a, H-15a), 1.55-1.43 (m, 3H, H-6a, H-7a, H-15b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.35-1.31 (m, 5H, H-5, H-6b, H-6'), 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6'), 1.18 (d, $J=10.3, 2.5$ Hz, 1H, H-21b), 1.13 (s, 3H, H-24), 1.10 (dd, $J=13.2, 4.02$ Hz, 1H, H-1b), 1.05 (dd, $J=13.4, 3.5$ Hz, 1H, H-19b), 1.02 (s, 3H, H-25), 0.97-0.95 (m, 4H, H-7b, H-30), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26)； ^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.3 (C-

23), 177.2 (C-28), 172.3, 144.8 (C-13), 123.2 (C-12), 107.0 (C-1'''), 104.8 (C-1'''''), 101.1 (C-1''), 95.2 (C-1'), 84.1 (C-4'''), 83.3 (C-3), 78.2 (C-3'''''), 77.5 (C-3'''''), 76.7 (C-3'), 76.5 (C-5'''''), 76.1 (C-2'''''), 74.7 (C-2'''''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.4 (C-4'''''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3''), 71.9 (C-2''), 71.1 (C-4'''''), 68.8 (C-5''), 67.3 (C-5'''''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.0 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 39.3 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 27.2 (C-27), 26.2 (-NHCH₃), 25.8 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 21.5 (C-7), 18.3 (C-6''), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.3 (C-25), 10.5 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₅₄H₈₆NO₂₂ [M+H]⁺での理論値1100.5636、測定値1100.5667であった。

【化46】



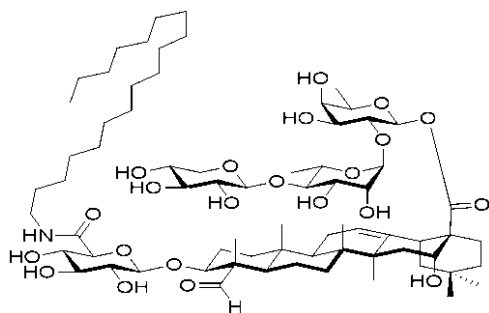
3-O-(N-(ヘキシル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キ拉酸エステル(48)。

【0146】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である48を収率45%で得た：[α]_D²⁰ -17.35 (c 0.34, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 5.40 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-1'''), 5.31 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 5.28 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 4.49-4.48 (m, 2H, H-16, H-1'''''), 4.26 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'''''), 3.92-3.77 (m, 6H, H-2'', H-3, H-5_a''', H-3'', H-2', H-5''), 3.70-3.62 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''''), 3.56-3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.49-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4'''''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3''''', H-3'''''), 3.29-3.17 (m, 4H, -NHCH₂-, H-2''''', H-5_b'''), 3.14 (dd, J=9.2, 7.9 Hz, 1H, H-2'''''), 2.94 (dd, J=14.1, 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.30 (t, J=13.8 Hz, 1H, H-19_a), 1.96-1.90 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.84-1.64 (m, 5H, H-22_b, H-9, H-1_a, H-15_a), 1.55-1.49 (m, 4H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.45 (dd, J=14.8, 2.7 Hz, 1H, H-15_b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.36-1.29 (m, 13H, H-5, H-6_b, H-6'', 炭素鎖 CH₂×4), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H, H

-6'), 1.18-1.17 (m, 1H, H-21_b), 1.13 (s, 3H, H-24), 1.12-1.09 (m, 1H, H-1_b), 1.05 (dd, J=12.6, 3.0 Hz, 1H, H-19_b), 1.01 (s, 3H, H-25), 0.95 (s, 4H, H-7_b, H-30), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H, 炭素鎖 CH₃), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.3 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 144.8 (C-13), 123.2 (C-12), 106.9 (C-1'''), 104.9 (C-1'''), 101.1 (C-1''), 95.2 (C-1'), 84.0 (C-4'''), 83.3 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''), 76.1 (C-2'''), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 74.1 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'''), 71.9 (C-2''), 71.1 (C-4'''), 68.8 (C-5'''), 67.3 (C-5'''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.0 (C-9, C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.1 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.8 (炭素鎖 CH₂), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 27.6 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 25.9 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 23.8 (炭素鎖 CH₂), 21.5 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.3 (C-25), 14.5 (炭素鎖 CH₃), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₅₉H₉₆NO₂₂ [M+H]⁺での理論値1170.6418、測定値1170.6448であった。

【化47】



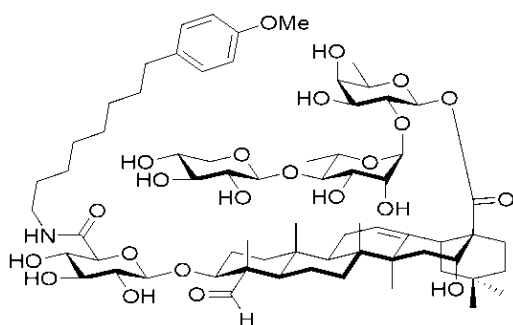
3-O-(N-(オクタデシル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(49)。

【0147】

全体的な脱保護の一般的な手順(HPLCカラム:Alltima C8 150mm×4.6mm、5μm、流速:1mL/min)に従って、白色固体である49を収率30%で得た: [α]_D²⁰-27.4 (c 0.27, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.43 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 5.41 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-1''), 5.31 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 5.28 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 4.49 (d, J=7.6 Hz, 2H, H-16, H-1'''), 4.26 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'''), 3.92-3.77 (m, 6H, H-2'', H-3, H-5a''', H-3'', H-2', H-5'''), 3.69-3.63 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''), 3.57-3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.49-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.27 (m, 3H, H-3''', H-3''', -NHCH₂-), 3.24-3.17

(m, 3 H, H-2''', H-5b''', -NHCH_b-), 3.14 (dd, J=9.2, 7.9 Hz, 1 H, H-2'''), 2.94 (dd, J=14.3, 4.1 Hz, 1 H, H-18), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1 H, H-19_a), 1.98-1.89 (m, 5 H, H-2_a, H-11_{ab}, H21_a, H-22_a), 1.84-1.64 (m, 5 H, H-2_b, H-9, H-22_b, H-1_a, H-15_a), 1.55-1.49 (m, 4 H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.45 (dd, J=14.8, 2.5 Hz, 1 H, H-15_b), 1.40 (s, 3 H, H-27), 1.37-1.25 (m, 35 H, H-5, H-6_b, H-6'', 炭素鎖 CH₂×15), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3 H, H-6'), 1.20-1.15 (m, 1 H, H-21_b), 1.14 (s, 3 H, H-24), 1.13-1.08 (m, 1 H, H-1_b), 1.06 (dd, J=12.6, 3.0 Hz, 1 H, H-19_b), 1.02 (s, 3 H, H-25), 0.97-0.95 (m, 4 H, H-7_b, H-30), 0.90 (t, J=7.0 Hz, 3 H, 炭素鎖 CH₃), 0.88 (s, 3 H, H-29), 0.77 (s, 3 H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 144.9 (C-13), 123.1 (C-12), 107.0 (C-1'''), 105.1 (C-1'''), 101.1 (C-1'), 95.7 (C-1'), 84.0 (C-4'), 83.5 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''), 76.1 (C-2'''), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4'''), 68.7 (C-5'), 67.3 (C-5'''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.3 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.5 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 33.1 (炭素鎖 CH₂), 32.0 (C-22), 31.4 (C-20), 30.9 (炭素鎖 CH₂), 30.9 (炭素鎖 CH₂), 30.8 (炭素鎖 CH₂), 30.8 (炭素鎖 CH₂), 30.6 (炭素鎖 CH₂), 30.5 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 28.0 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.9 (C-30), 24.5 (C-11), 23.8 (炭素鎖 CH₂), 21.6 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 14.5 (炭素鎖 CH₃), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₁H₁₂₀NO₂₂ [M+H]⁺での理論値1338.8297、測定値1338.3327であった。

【化48】



3-O-(N-(8-(4-メトキシフェニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(53)。

【0148】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である53を収率54%で得た：[

$\alpha]$ $D^{20}-123.3$ (c 0.06, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H-1'), 5.30-5.27 (m, 2H, H-12, H-1'), 4.49-4.48 (m, 2H, H-16, H-1''), 4.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1'''), 3.91 (dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H, H-2''), 3.90-3.79 (m, 5H, H-3, H-5a'', H-3'', H-2', H-5'), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.69-3.66 (m, 2H, H-5', H-3'), 3.64 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, H-5'''), 3.58-3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.49-3.42 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3''', H-3'''), 3.28-3.25 (m, 1H, -NHCH_a-), 3.24-3.17 (m, 3H, H-2''', H-5b''', -NHCH_b-), 3.14 (dd, $J=9.2, 7.8$ Hz, 1H, H-2'''), 2.94 (dd, $J=14.3, 4.1$ Hz, 1H, H-18), 2.54 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.30 (t, $J=13.6$ Hz, 1H, H-19a), 1.97-1.88 (m, 5H, H-2a, H-11ab, H-21a, H-22a), 1.84-1.72 (m, 3H, H-2b, H-9, H-22b), 1.71-1.66 (m, 2H, H-1a, H-15a), 1.62-1.47 (m, 6H, 炭素鎖 CH₂×2, H-6a, H-7a), 1.47-1.43 (m, 1H, H-15b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.37-1.30 (m, 13H, H-5, H-6b, H-6', 炭素鎖 CH₂×4), 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-6'), 1.18-1.16 (m, 1H, H-21b), 1.13 (s, 3H, H-24), 1.10-1.08 (m, 1H, H-1b), 1.05 (dd, $J=12.1, 3.6$ Hz, 1H, H-19b), 1.00 (s, 3H, H-25), 0.97-0.94 (m, 4H, H-7b, H-30), 0.87 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26); ^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 159.2, 144.8 (C-13), 135.9, 130.3, 123.1 (C-12), 114.8, 107.0 (C-1'''), 105.0 (C-1'''), 101.1 (C-1'), 95.2 (C-1'), 84.0 (C-4'), 83.5 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''), 76.1 (C-2'''), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4'''), 68.8 (C-5'), 67.3 (C-5'''), 56.1 (C-4), 55.7 (OCH₃), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-19), 48.0 (C-9), 42.8 (C-14), 42.3 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 36.7 (炭素鎖 CH₂), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 33.0 (炭素鎖 CH₂), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH₂), 30.5 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 30.2 (炭素鎖 CH₂), 27.9 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 21.6 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₆₈H₁₀₆NO₂₃ [M+H]⁺での理論値1326.6970、測定値1326.6978であった。

10

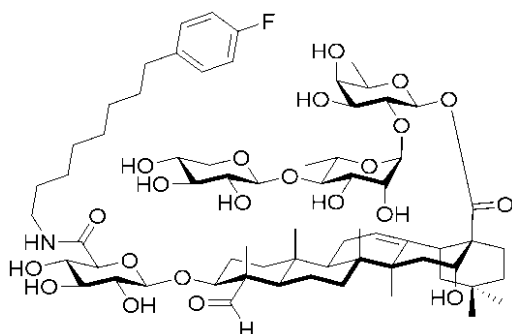
20

30

40

50

【化 49】



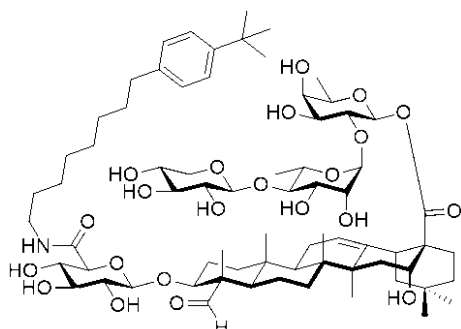
3-O-(N-(8-(4-フルオロフェニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(54)。

【0149】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である54を収率56%で得た：[α]_D²⁰ -28.3 (c 0.18, MeOH)；¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.17 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1''), 5.29-5.27 (m, 2H, H-12, H-1'), 4.49-4.48 (m, 2H, H-16, H-1'''), 4.26 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'''), 3.92-3.78 (m, 6H, H-2'', H-3, H-5_a''', H-3'', H-2', H-5'''), 3.70-3.63 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''), 3.57-3.52 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.48-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3''', H-3'''), 3.28-3.25 (m, 1H, -NHCH_a-), 3.24-3.16 (m, 3H, H-2''', H-5_b''', -NHCH_b-), 3.13 (dd, J=9.2, 7.9 Hz, 1H, H-2'''), 2.94 (dd, J=14.3, 4.5 Hz, 1H, H-18), 2.59 (t, J=7.6 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.29 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19_a), 1.96-1.89 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.83-1.72 (m, 3H, H-2_b, H-9, H-22_b), 1.72-1.64 (m, 2H, H-1_a, H-15_a), 1.63-1.58 (m, 2H, 炭素鎖 CH₂), 1.56-1.48 (m, 4H, H-6_a, H-7_a), 1.45 (dd, J=14.9, 2.6 Hz, 1H, H-15_b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.36-1.31 (m, 13H, H-5, H-6_b, H-6'', 炭素鎖 CH₂×4), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6'), 1.18-1.16 (m, 1H, H-21_b), 1.13 (s, 3H, H-24), 1.11-1.08 (m, 1H, H-1_b), 1.05-1.03 (m, 1H, H-19_b), 1.00 (s, 3H, H-25), 0.96-0.94 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.86 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26)；¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 162.6 (J=241 Hz), 144.9 (C-13), 139.8, 130.9 (J=8 Hz), 123.1 (C-12), 115.8 (J=21 Hz), 107.0 (C-1'''), 105.0 (C-1'''), 101.1 (C-1'), 95.2 (C-1'), 84.0 (C-4'), 83.4 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''), 76.1 (C-2'''), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4'''), 68.8 (C-5')

, 67.3 (C-5'''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH_2), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 36.1 (炭素鎖 CH_2), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9 (C-), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH_2), 30.5 (炭素鎖 CH_2), 30.3 (炭素鎖 CH_2), 30.3 (炭素鎖 CH_2), 30.2 (炭素鎖 CH_2), 27.9 (炭素鎖 CH_2), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 21.5 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-) 6', 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{67}\text{H}_{102}\text{FNO}_{22}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ での理論値1314.6770、測定値1314.6794であった。

【化50】



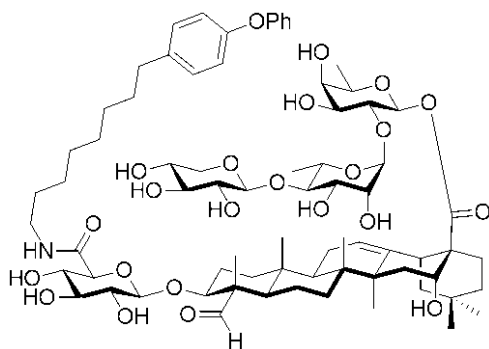
3-O-(N-(8-(4-フルオロフェニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(55)。

【0150】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である55を収率75%で得た： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -32.5$ (c 0.24, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1''), 5.31 (t, J=3.6 Hz, 1H, H-12), 5.29 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 4.49-4.48 (m, 2H, H-1''', H-16), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''''), 3.91-3.78 (m, 6H, H-2'', H-3, H-5a''', H-3'', H-2', H-5'''), 3.69-3.63 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''''), 3.57-3.53 (m, 2H, H-4', H-4'''), 3.48-3.42 (m, 2H, H-4''''', H-4'''''), 3.33-3.30 (m, 2H, H-3''''', H-3'''''), 3.29-3.25 (m, 1H, -NHCH_a-), 3.23-3.17 (m, 3H, H-2''''', H-5b''', -NHCH_a-), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H, H-2'''''), 2.94 (dd, J=14.5, 4.3 Hz, 1H, H-18), 2.57 (m, J=7.6 Hz, 2H, 炭素鎖 CH_2Ph), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19a), 1.97-1.89 (m, 5H, H-2a, H-11ab, H-21a, H-22a), 1.83-1.72 (m, 3H, H-2b, H-9, H-22b), 1.72-1.64 (m, 2H, H-1a, H-15a), 1.63-1.57 (m, 2H, 炭素鎖 CH_2), 1.56-1.47 (m, 4H, H-6a, H-7a, 炭素鎖 CH_2), 1.47-1.43 (m, 1H, H-15b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.36-1.28 (m, 22H, H-5, H-6b, H-6'', 炭素鎖 $\text{CH}_2 \times 4$, tBu $\text{CH}_3 \times 3$), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6'), 1.19-1.15 (m, 1H, H-21b), 1.13 (s, 3H

, H-24), 1.11-1.08 (m, 1H, H-1_b), 1.08-1.03 (m, 1H, H-19_b), 1.00 (s, 3H, H-25), 0.96-0.94 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.86 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 149.5, 144.8 (C-13), 140.8, 129.1, 126.1, 123.1 (C-12), 107.0 (C-1'''), 105.0 (C-1'''''), 101.1 (C-1''), 95.2 (C-1'), 84.1 (C-4'), 83.5 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'''''), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5'''''), 76.1 (C-2'''''), 74.7 (C-2'''''), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4'''''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4'''), 68.8 (C-5'), 67.1 (C-5'''''), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.4 (C-15, C-21, 炭素鎖 CH₂), 35.2 (t Bu 4° C), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.8 (炭素鎖 CH₂), 31.9 (C-22, t Bu CH₃×3), 31.3 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH₂), 30.5 (炭素鎖 CH₂), 30.4 (炭素鎖 CH₂), 30.2 (炭素鎖 CH₂), 27.9 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 21.6 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₁H₁₁₁NO₂₂Na [M+Na]⁺での理論値1352.7490、測定値1352.7515であった。

【化51】



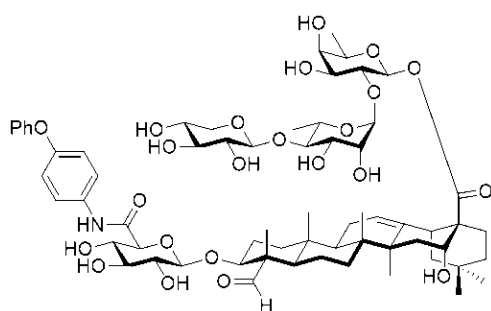
3-O-(N-(8-(4-フェノキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(56)。

【0151】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である56を収率46%で得た：[α]_D²⁰ -71.4 (c 0.07, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.6, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.07 (tt, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1'''), 5.30 (s, 1H, H-12), 5.27 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'), 4.49-4.47 (m, 2H, H-16, H-1'''''), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''''), 3.91-3.79 (m, 6H, H-2', H-3, H-5_a''''', H-3'', H-2', H-5'''), 3.67-3.63 (m, 3H, H-5', H-3', H-5'''''), 3.56-

3.53 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.49-3.42 (m, 2H, H-4' ', H-4' ' '), 3.33-3.25 (m, 3H, H-3' ', H-3' ' '), -NHCH_a-), 3.23-3.17 (m, 3H, H-2' ', H-5_b' ', -NHCH_b-), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H, H-2' ' '), 2.94 (dd, J=14.2, 4.4 Hz, 1H, H-18), 2.60 (t, J=7.5 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.29 (t, J=13.1 Hz, 1H, H-19_a), 1.98-1.87 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.82-1.76 (m, 3H, H-2_b, H-9, H-22_b), 1.71-1.65 (m, 2H, H-1_a, H-15_a), 1.64-1.60 (m, 2H, 炭素鎖 CH₂), 1.56-1.48 (m, 4H, H-6_a, H-7_a), 1.45 (dd, J=14.9, 2.6 Hz, 1H, H-15_b), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.37-1.31 (m, 13H, H-5, H-6_b, H-6' ', 炭素鎖 CH₂), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6'), 1.18-1.15 (m, 1H, H-21_b), 1.13 (s, 3H, H-24), 1.11-1.08 (m, 1H, H-1_b), 1.06-1.03 (m, 1H, H-19_b), 1.00 (s, 3H, H-25), 0.97-0.93 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.85 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.2 (C-23), 177.1 (C-28), 171.5, 159.2, 156.5, 144.9 (C-13), 139.2, 130.8, 130.7, 124.0, 123.1 (C-12), 120.0, 119.4, 107.0 (C-1' ' '), 105.0 (C-1' ' '), 101.1 (C-1' '), 95.2 (C-1'), 84.1 (C-4' '), 83.5 (C-3), 78.2 (C-3' ' '), 77.6 (C-3' ' '), 76.7 (C-3'), 76.6 (C-5' ' '), 76.1 (C-2' ' '), 74.7 (C-2' ' '), 74.6 (C-16), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-4'), 73.2 (C-4' ' '), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-2'), 71.1 (C-4' ' '), 68.7 (C-5'), 67.3 (C-5' ' '), 56.1 (C-4), 50.0 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 36.2 (炭素鎖 CH₂), 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9 (炭素鎖 CH₂), 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH₂), 30.5 (炭素鎖 CH₂), 30.4 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 27.9 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 24.8 (C-30), 24.5 (C-11), 21.6 (C-7), 18.3 (C-6'), 17.7 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₃H₁₀₇NO₂₃Na [M+Na]⁺での理論値1388.7126、測定値1388.7172であった。

【化52】

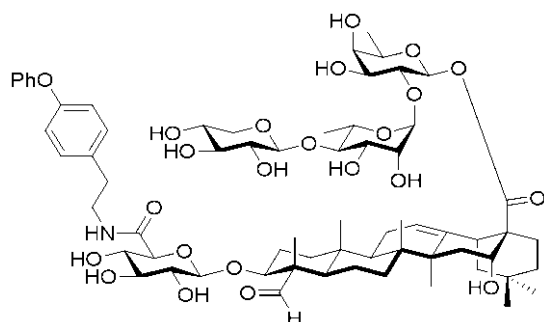


3-O-(N-(4-フェノキシフェン-1-イル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラ

ノシルー（1→2）-β-D-フコピラノシル）キラ酸エステル（57）。

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である57を収率23%で得た：¹H NMR（600 MHz, CD₃OD）δ 9.45（s, 1H）, 8.55（s, 1H）, 7.61（d, J=8.9 Hz, 2H）, 7.34（t, J=7.7 Hz, 2H）, 7.09（t, J=7.1 Hz, 1H）, 7.00-6.95（m, 4H）, 5.41（d, J=1.6 Hz, 1H）, 5.30（t, J=3.6 Hz, 1H）, 5.28（d, J=8.2 Hz, 1H）, 4.50-4.47（m, 2H）, 4.32（d, J=7.8 Hz, 1H）, 3.93（dd, J=11.8, 4.6 Hz, 1H）, 3.90（dd, J=3.2, 1.8 Hz, 1H）, 3.87 - 3.77（m, 5H）, 3.67-3.65（m, 2H）, 3.60-3.53（m, 3H）, 3.46（ddd, J=10.4, 9.0, 5.4 Hz, 1H）, 3.36（t, J=9.0 Hz, 1H）, 3.33-3.30（m, 1H）, 3.24-3.17（m, 3H）, 2.93（dd, J=14.4, 4.3 Hz, 1H）, 2.29（t, J=13.6 Hz, 1H）, 2.00-1.90（m, 5H）, 1.86-1.64（m, 5H）, 1.61-1.48（m, 2H）, 1.45（dd, J=14.8, 2.6 Hz, 1H）, 1.39（s, 3H）, 1.37-1.33（m, 2H）, 1.31（d, J=6.2 Hz, 3H）, 1.21（d, J=6.4 Hz, 3H）, 1.20-1.16（m, 1H）, 1.15（s, 3H）, 1.13-1.08（m, 1H）, 1.06-1.02（m, 1H）, 1.01（s, 3H）, 0.97-0.94（m, 4H）, 0.87（s, 3H）, 0.77（s, 3H）；¹³C NMR（151 MHz, CD₃OD）δ 209.4, 177.2, 170.3, 169.4, 159.0, 155.2, 144.7, 134.8, 130.9, 124.3, 123.2, 120.3, 119.5, 106.9, 105.2, 101.1, 95.2, 84.0, 83.4, 78.2, 77.6, 77.6, 77.6, 76.7, 76.1, 74.7, 74.6, 74.0, 73.6, 73.0, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1, 68.7, 67.3, 56.2, 50.0, 49.6, 48.0, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 39.3, 37.1, 36.5, 36.5, 36.5, 33.4, 32.0, 31.3, 27.2, 24.8, 21.6, 18.3, 17.7, 16.5, 16.3, 10.6 ppm；HRMS（ESI-TOF）C₆₅H₉₂NO₂₃ [M+H]⁺での理論値1254.6055、測定値1254.6060であった。

【化53】

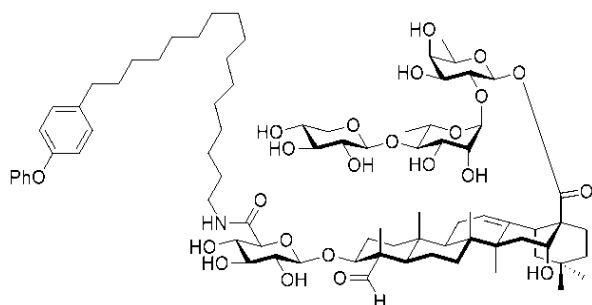


3-O-（N-（2-（4-フェノキシフェン-1-イル）エチル）-β-D-グルコピラノシルウロンアミド）-28-O-（β-D-キシロピラノシルー（1→4）-α-L-ラムノピラノシルー（1→2）-β-D-フコピラノシル）キラ酸エステル（58）。

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である58を収率58%で得た：¹H NMR（600 MHz, CD₃OD）δ 9.40（s, 1H）, 8.55（s, 1H）, 7.33（dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H）, 7.23（d, J=8.5 Hz, 2H）, 7.09（t, J=7.5 Hz, 1H）, 6.95（d, J=8.5 Hz, 2H）, 6.93（d, J=8.6 Hz, 2H）, 5.41（d, J=1.7 Hz, 1H）, 5.30-5.27（m, 2H）, 4.50-4.47（m, 2H）, 4.23（d, J=7.9 Hz, 1H）, 3.91（dd, J=3.2, 1.7 Hz, 1H）, 3.87-3.77（m, 5H）, 3.70-3.65（m, 2H）, 3.63（d, J=9.7

Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.11 (dd, J=9.2, 7.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=14.3, 4.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 8H), 1.77 (dd, J=13.8, 4.3 Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.58-1.41 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.34-1.28 (m, 5H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.92 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); BBD ^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.3, 177.2, 171.7, 159.0, 157.0, 144.7, 135.6, 131.3, 130.9, 124.2, 123.2, 120.2, 119.5, 106.9, 104.9, 101.1, 95.2, 84.0, 83.5, 78.2, 77.5, 76.7, 76.4, 76.1, 74.7, 74.6, 74.0, 73.6, 73.4, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.6, 48.0, 48.0, 42.8, 42.3, 41.5, 41.1, 39.4, 37.0, 36.5, 36.5, 35.4, 33.6, 33.4, 32.0, 31.3, 27.2, 25.9, 24.8, 24.6, 21.5, 18.3, 17.7, 16.5, 16.3, 10.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{67}\text{H}_{96}\text{NO}_{23}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ での理論値1282.6368、測定値1282.6370であった。

【化54】

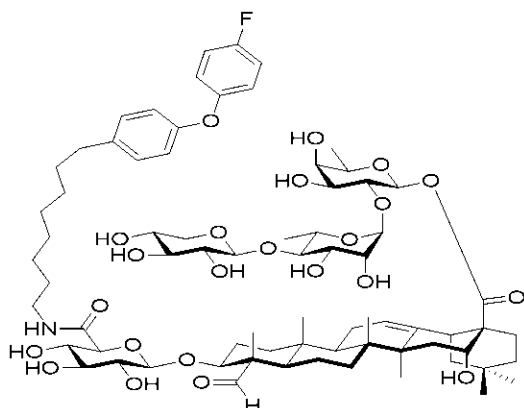


3-O-(N-(16-(4-フェンオキシフェン-1-イル)ヘキサデシル)- β -D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β -D-キシロピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4))- α -L-ラムノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-フコピラノシル)キラ酸エステル。(59)

全体的な脱保護の一般的な手順 (HPLCカラム: Alltima C8 150mm $\times$ 4.6mm、5 μ m、流速: 1mL/min) に従って、白色固体である59を収率34%で得た: ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 5.28 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 6H), 3.68-3.63 (m, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 3H), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.60 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1H), 1.97-1.90 (m, 5H), 1.83-1.65 (m, 5H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 29H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H)

, 1.17 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); BB
D ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 209.2, 177.1, 171.5, 159.2, 156.4, 144.9, 139.3, 130.8, 130.7, 124.0, 123.1, 112.0, 119.4, 106.9, 105.1, 101.1, 95.2, 84.0, 83.5, 78.2, 77.8, 76.7, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7, 74.6, 73.9, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.2, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.6, 48.1, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 40.0, 37.1, 36.5, 36.5, 36.2, 33.6, 33.4, 32.8, 31.4, 30.9, 30.9, 30.9, 30.8, 30.8, 30.7, 30.7, 30.6, 30.6, 30.5, 30.3, 28.0, 27.2, 26.0, 24.9, 24.5, 21.6, 18.3, 17.7, 16.5, 16.4, 10.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{81}\text{H}_{124}\text{NO}_{23}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ での理論値1478.8559、測定値1478.8560であった。

【化55】

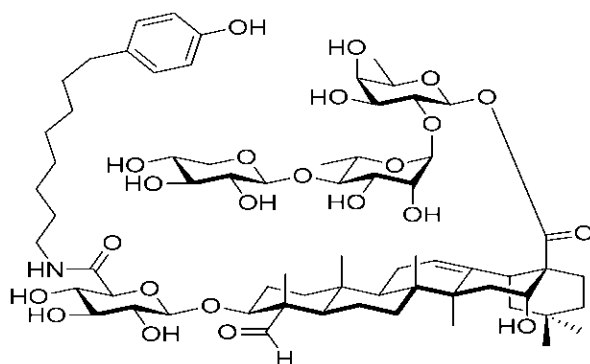


3-O-(N-(8-(4-(4-フルオロフェンオキシ)フェン-1-イル)オクチル)- β -D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β -D-キシロピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-ラムノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-フコピラノシル)キラ酸エステル(60)。

アミド結合形成及び全体的な脱保護の一般的な手順にしたがって、白色固体である60を収率40%で得た： ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.29-5.27 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.92-3.77 (m, 6H), 3.67-3.63 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.14 (dd, $J=9.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=14.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.97-1.88 (m, 5H), 1.83-1.64 (m, 5H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.45 (dd, $J=14.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 13H), 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.19-1.15 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.07 (m, 1H), 1.04 (dd, $J=13.6, 3.7$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 209.2, 177.1

, 171.5, 160.8, 159.2, 156.9, 155.1, 144.9, 139.1, 130.8, 123.1, 121.2, 121.2, 119.5, 117.3, 117.1, 106.9, 105.1, 101.0, 95.2, 84.0, 83.5, 78.2, 77.6, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7, 74.6, 73.9, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.6, 48.1, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 40.0, 39.4, 37.1, 36.5, 36.5, 36.2, 33.6, 33.4, 32.9, 32.0, 31.3, 30.7, 30.5, 30.4, 30.2, 27.9, 27.2, 26.0, 24.8, 24.5, 21.5, 18.3, 17.7, 16.5, 16.4, 10.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) $C_{73}H_{107}FNO_{23}$ $[M+H]^+$ での理論値1384.7212、測定値1384.7224であった。

【化56】

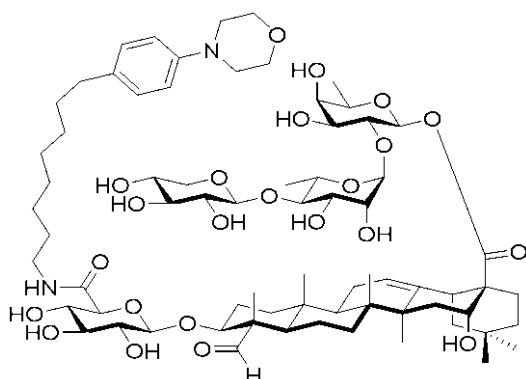


3-O-(N-(8-(4-ヒドロキシフェン-1-イル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(61)。

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である61を収率23%で得た：¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J=3.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.93-3.77 (m, 6H), 3.69-3.63 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 3H), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=14.2, 4.2 Hz, 1H), 2.50 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J=13.6 Hz, 1H), 1.98-1.88 (m, 5H), 1.83-1.64 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 13H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.95 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); BD ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ 209.2, 177.2, 171.5, 156.3, 144.8, 134.8, 130.3, 123.2, 116.1, 106.9, 105.0, 101.1, 95.2, 84.0, 83.4, 78.2, 77.6, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7, 74.6, 74.0, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.6, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 40.0, 39.4, 37.1, 36.5, 36.5, 36.1, 33.6, 33.4, 33.1, 32.0, 31.3, 30.7, 30.5, 30.3, 30.3, 27.9, 27.2, 26.0, 24.8, 24.5, 21.5, 18.3, 17.7, 16.5, 16.4, 10.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) $C_{67}H_{104}NO_{23}$ $[M+H]^+$ での理論値1290.699

4、測定値 19690.7008であった。

【化57】



3-O-(N-(8-(4-モルフォリノフェン-1-イル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(62)。

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である62を収率43%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.31-5.27 (m, 2H), 4.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 9H), 3.69-3.63 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 3H), 3.13 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 4H), 2.94 (dd, J=14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.53 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J=13.6 Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 5H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.62-61.47 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, 13H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.96-0.94 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); BBD ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ 209.2, 177.1, 171.5, 150.9, 144.8, 135.9, 130.0, 123.1, 117.4, 106.9, 105.1, 101.1, 95.1, 84.0, 83.6, 78.2, 77.6, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7, 74.6, 74.0, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1, 68.7, 68.0, 67.3, 56.1, 51.4, 50.0, 49.6, 48.1, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 40.0, 39.4, 37.1, 36.5, 36.5, 36.1, 33.6, 33.4, 33.0, 32.0, 31.3, 30.8, 30.5, 30.3, 30.2, 27.9, 27.2, 26.0, 24.9, 24.1, 21.5, 18.3, 17.8, 16.5, 16.4, 10.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₁H₁₁₁N₂O₂₃ [M+H]⁺での理論値1359.7572、測定値1359.7580であった。

10

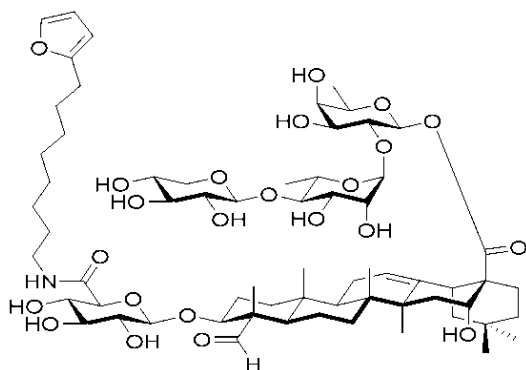
20

30

40

50

【化 5 8】



10

3-O-(N-(8-(フラン-2-イル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロ
ンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラ
ノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(66)。

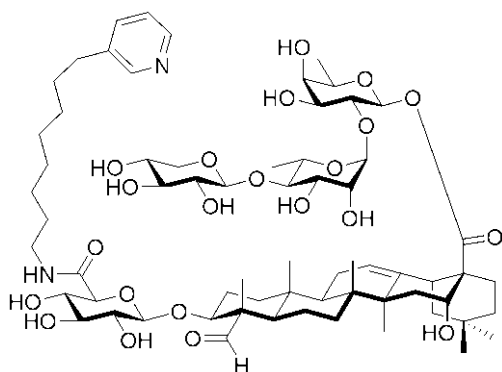
全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である66を収率23%で得た：¹H
NMR(600 MHz, CD₃OD) δ 9.42(s, 1H), 8.55(s, 1H)
, 7.33(d, J=1.1 Hz, 1H), 6.30-6.26(m, 1H), 5.99(
d, J=3.1 Hz, 1H), 5.41(d, J=1.4 Hz, 1H), 5.30-5.
27(m, 2H), 4.50-4.47(m, 2H), 4.26(d, J=7.8 Hz,
1H), 3.93-3.76(m, 6H), 3.71-3.62(m, 3H), 3.58-3.
.50(m, 2H), 3.48-3.42(m, 2H), 3.33-3.25(m, 3H)
, 3.23-3.16(m, 3H), 3.13(dd, J=9.0, 7.8 Hz, 1H)
, 2.94(dd, J=14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.62(d, J=7.5 H
z, 2H), 2.31(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.99-1.87(m, 5H
) , 1.84-1.59(m, 7H), 1.59-1.48(m, 4H), 1.45(dd
, J=14.8, 2.5 Hz, 1H), 1.40(s, 3H), 1.37-1.30(m
, 13H), 1.22(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.18(d, J=11.0 H
z, 1H), 1.13(s, 3H), 1.12-1.08(m, 1H), 1.07-1.0
3(m, 1H), 1.01(s, 3H), 0.97-1.94(m, 4H), 0.87(s
, 3H), 0.77(s, 3H); BBD ¹³C NMR(151 MHz, CD₃OD
) δ 209.2, 177.2, 171.5, 157.5, 144.8, 141.9, 1
23.2, 111.0, 106.9, 105.7, 105.0, 101.1, 95.2,
84.0, 83.4, 78.2, 77.6, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7,
74.6, 74.0, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.1,
68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.8, 48.0, 42.8, 42.3,
41.1, 40.0, 39.4, 37.1, 36.5, 36.5, 33.6, 33.4,
32.0, 31.3, 30.6, 30.5, 30.2, 29.3, 28.9, 27.9,
27.2, 26.0, 24.8, 24.5, 21.5, 18.3, 17.7, 16.5,
16.3, 10.6 ppm; HRMS(ESI-TOF) C₆₅H₁₀₂NO₂₃ [M+H
]⁺での理論値1264.6837、測定値1264.6846であった。

20

30

40

【化 59】



3-O-(N-(8-(ピリジン-3-イル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(68)。

【0152】

アミド結合形成及び全体的な脱保護の一般的な手順にしたがって、白色固体である68を収率42%で得た：¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ 9.42(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.36(dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70(dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37(dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.41(d, J=1.6 Hz, 1H), 5.29-5.27(m, 2H), 4.50-4.47(m, 2H), 4.26(d, J=7.8 Hz, 1H), 3.92-3.77(m, 6H), 3.69-3.63(m, 3H), 3.56-3.53(m, 2H), 3.49-3.42(m, 2H), 3.33-3.25(m, 3H), 3.23-3.17(m, 3H), 3.14(dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H), 2.93(dd, J=14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.67(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.29(t, J=13.6 Hz, 1H), 1.98-1.87(m, 5H), 1.83-1.62(m, 7H), 1.56-1.48(m, 4H), 1.45(dd, J=14.7, 2.4 Hz, 1H), 1.39(s, 3H), 1.38-1.28(m, 13H), 1.22(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.19-1.15(m, 1H), 1.13(s, 3H), 1.10(d, J=13.5 Hz, 1H), 1.06-1.01(m, 1H), 1.00(s, 3H), 0.96-0.94(m, 4H), 0.86(s, 3H), 0.76(s, 3H); ¹³C NMR(151 MHz, CD₃OD) δ 209.2, 177.2, 171.5, 170.3, 150.0, 147.5, 144.8, 140.3, 138.3, 130.9, 125.2, 123.1, 106.9, 105.0, 101.1, 95.2, 84.08, 83.4, 78.2, 77.6, 76.7, 76.6, 76.1, 74.7, 74.6, 74.0, 73.6, 73.2, 72.7, 72.2, 71.9, 71.2, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 49.6, 48.1, 48.0, 42.8, 42.3, 41.1, 40.0, 39.4, 37.1, 36.5, 36.4, 33.8, 33.6, 33.4, 32.4, 32.0, 31.3, 30.8, 30.8, 30.6, 30.4, 30.3, 30.2, 27.9, 27.2, 26.0, 24.8, 24.5, 21.5, 18.3, 17.7, 16.5, 16.4, 10.6 ppm; HRMS(ESI-TOF) C₆₆H₁₀₃N₂O₂₂ [M+H]⁺での理論値1275.6997、測定値1275.7031であった。

10

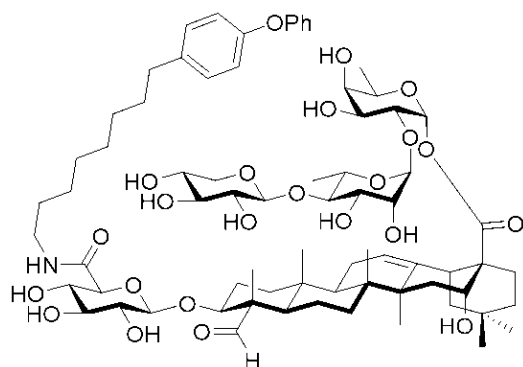
20

30

40

50

【化 60】



3-O-(N-(8-(4-フェノキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-α-D-フコピラノシル)キラ酸エステル(56α)。

【0153】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である56αを収率47%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.41 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.6, 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.06 (d, J=3.7 Hz, 1H, H-1'), 5.33 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 4.87 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1''), 4.49 (s, 1H, H-16), 4.42 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'''), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''), 3.97 (dd, J=3.2, 1.7 Hz, 1H, H-2''), 3.92-3.86 (m, 3H, H-3, H-2', H-5'), 3.85-3.80 (m, 2H, H-3', H-5a'''), 3.77 (dd, J=9.4, 3.2 Hz, 1H, H-3'''), 3.72 (d, J=3.0 Hz, 1H, H-4'), 3.65 (d, J=9.7 Hz, 1H, H-5'''), 3.53 (dq, J=9.4, 6.0 Hz, 1H, H-5'''), 3.49 (t, J=9.4 Hz, 1H, H-4'''), 3.45-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.25 (m, 3H, H-3''', H-3''', -NHCH_a-), 3.23-3.16 (m, 3H, H-2''', H-5b''', -NHCH_b-), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H, H-2'''), 2.98 (dd, J=14.3, 4.1 Hz, 1H, H-18), 2.60 (t, J=7.7 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.26 (t, J=13.7 Hz, 1H), 2.01-1.88 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.83-1.74 (m, 3H, H-2_b, H-22_b, H-9), 1.70 (d, J=13.4 Hz, 1H, H-1_a), 1.65-1.59 (m, 3H, H-15_a, 炭素鎖 CH₂), 1.58-1.47 (m, 4H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.41-1.38 (m, 4H, H-15_b, H-27), 1.37-1.31 (m, 9H, H-5, 炭素鎖 CH₂×4), 1.24 (d, J=6.0 Hz, 3H, H-6'), 1.23-1.19 (m, 2H, H-6_b, H-21_b), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3H, H-6'), 1.12 (s, 3H, H-24), 1.11-1.08 (m, H-1_b), 1.05 (dd, J=11.7, 4.3 Hz, 1H, H-19_b), 1.01 (s, 3H, H-25), 0.95-0.91 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.87 (s, 3H, H-29), 0.79 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.1 (C-23), 176.8 (C-28), 171.5, 159.2, 156.5, 144.7 (C-13), 139.1, 130.8, 130.7, 124.0, 123.4 (C-12), 120.0, 119.4, 107.1 (C-1'''), 105.0 (C-1'''), 104.5 (C-

10

20

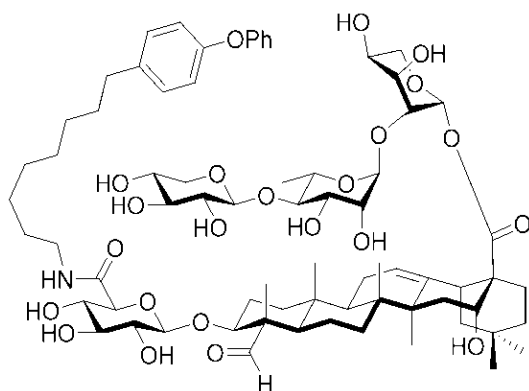
30

40

50

1''), 93.0 (C-1'), 84.5 (C-4''), 83.3 (C-3), 78.4 (C-3'''), 77.6 (C-3'''''), 76.9 (C-2'), 76.6 (C-5'''''), 76.1 (C-2'''''), 75.0 (C-16), 74.7 (C-2'''''), 73.5 (C-4'), 73.2 (C-4'''''), 72.5 (C-3''), 71.6 (C-2''), 71.0 (C-4'''''), 71.0 (C-3'), 70.5 (C-5'), 68.8 (C-5'), 67.2 (C-5'''''), 56.1 (C-4), 50.6 (C-17), 49.6 (C-5), 48.0 (C-9), 48.0 (C-19), 42.8 (C-14), 42.1 (C-18), 41.0 (C-8), 40.0, 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.3 (C-21, C-15), 36.2, 33.6 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9, 32.4 (C-22), 31.4 (C-20), 30.7, 30.4, 30.3, 30.2, 27.9, 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 25.3 (C-30), 24.5 (C-11), 21.4 (C-7), 18.0 (C-26), 17.9 (C-6''), 16.8 (C-6'), 16.3 (C-25), 10.5 (C-29) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₃H₁₀₈NO₂₃ [M+H]⁺での理論値1366.7307、測定値1366.7318であった。

【化61】



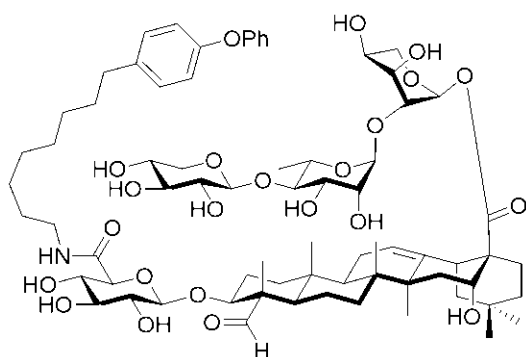
3-O-(N-(8-(4-フェンオキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-L-アラビノピラノシル)キラ酸エステル(77β)。

【0154】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である77βを収率67%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 2H), 7.07 (tt, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.61 (d, J=3.7 Hz, 1H, H-1'), 5.35 (t, J=3.5 Hz, 1H, H-12), 5.02 (s, 1H, H-1''), 4.51 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'''), 4.49 (s, 1H, H-16), 4.26 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''''), 3.92-3.79 (m, 7H, H-5_a', H-3, H-3', H-2'', H-3'', H-5_a''', H-4'), 3.77 (dd, J=5.2, 3.7 Hz, 1H, H-2'), 3.73-3.67 (m, 1H, H-5'), 3.65 (d, J=9.7 Hz, 1H, H-5'''''), 3.57 (t, J=9.1 Hz, 1H, H-4'''), 3.50-3.41 (m, 3H, H-5_b', H-4''', H-4'''''), 3.33-3.26 (m, 3H, H-3''', H-3''''', -NHCH_a-), 3.23-3.16 (m, 3H, H-2''', H-5_b''', -NHCH_b-), 3.14 (dd, J=9.2, 7.8 Hz, 1H, H-2'''''), 3.05 (dd, J=14.3, 4.2 Hz, 1H, H-18), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.28 (t, J=13.6 Hz,

1 H, H-19_a), 1.97-1.87 (m, 5 H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.84-1.66 (m, 5 H, H-2_a, H-22_b, H-9, H-15_a, H-1_a), 1.66-1.59 (m, 2 H, 炭素鎖 CH₂), 1.59-1.50 (m, 3 H, H-6_a, 炭素鎖 CH₂), 1.42-1.37 (m, 4 H, H-15_b, H-27), 1.36-1.32 (m, 9 H, H-5, 炭素鎖 CH₂×4), 1.31-1.27 (m, 5 H, H-6_b, H-7_a, H-6''), 1.17-1.12 (m, 4 H, H-21_b, H-24), 1.12-1.07 (m, 1 H, H-1_b), 1.04 (dd, J=12.7, 3.1 Hz, 1 H, H-19_b), 1.00 (s, 3 H, H-25), 0.97-0.92 (m, 4 H, H-30, H-7_b), 0.86 (s, 3 H, H-29), 0.77 (s, 3 H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.1 (C-23), 176.9 (C-28), 171.5, 159.2, 156.5, 144.9 (C-13), 139.1, 130.8, 130.7, 124.0, 123.4 (C-12), 120.0, 119.4, 106.6 (C-1'''), 105.0 (C-1'''), 101.3 (C-1''), 94.0 (C-1'), 83.4 (C-3), 83.3 (C-4''), 78.1 (C-3'''), 77.6 (C-3'''), 76.6 (C-5'''), 76.0 (C-2'''), 75.5 (C-2'), 74.7 (C-2'''), 74.6 (C-16), 73.2 (C-4'''), 72.3 (C-3''), 72.1 (C-2''), 71.1 (C-3', C-4''), 69.0 (C-5''), 67.2 (C-5'''), 67.0 (C-4'), 63.7 (C-5'), 56.1 (C-4), 50.2 (C-17), 49.6 (C-5), 48.1 (C-9), 47.7 (C-19), 42.8 (C-14), 42.1 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.4 (C-21), 36.3 (C-15), 36.2 (炭素鎖 CH₂), 33.5 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9 (炭素鎖 CH₂), 32.0 (C-22), 31.4 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH₂), 30.5 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 27.9 (炭素鎖 CH₂), 27.3 (C-27), 26.0 (C-2), 25.1 (C-30), 24.5 (C-11), 21.5 (C-7), 18.1 (C-6''), 17.9 (C-26), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₂H₁₀₅NO₂₃ [M+H]⁺での理論値1352.7150、測定値1352.7167であった。

【化62】



3-O-(N-(8-(4-フェノキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-α-L-アラビノピラノシル)キラ酸エステル(77α)。

【0155】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である77αを収率35%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.41 (s, 1 H, H-23), 8.55 (s, 1 H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.6, 7.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.07 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.09

(d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1'), 5.34 (t, $J=3.5$ Hz, 1H, H-12), 4.89 (d, $J=1.7$ Hz, H-1'') 4.49 (s, 1H, H-16), 4.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-1'''), 4.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1''''), 3.96 (dd, $J=3.1, 1.7$ Hz, 1H, H-2''), 3.94 (dd, $J=10.1, 3.6$ Hz, 1H, H-2'), 3.92-3.90 (m, H-4'), 3.89 (dd, $J=11.8, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 3.85 (dd, $J=10.1, 3.3$ Hz, 1H, H-3'), 3.83 (dd, $J=11.4, 5.4$ Hz, 1H, H-5_a'''), 3.80-3.76 (m, 2H, H-5_a', H-3'''), 3.67 (dd, $J=12.4, 1.8$ Hz, 1H, H-5_b'), 3.65 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, H-5''''), 3.58-3.53 (m, 1H, H-5'''), 3.49 (t, $J=9.4$ Hz, 1H, H-4'''), 3.46-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4''''), 3.33-3.26 (m, 3H, H-3''', H-3''''', -NHCH_a-), 3.23-3.12 (m, 4H, H-2''', H-5_b''', H-2''''', -NHCH_b-), 2.98 (dd, $J=14.4, 4.2$ Hz, 1H, H-18), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.26 (t, $J=13.6$ Hz, 1H, H-19_a), 2.00-1.87 (m, 5H, H-2_a, H-11_{ab}, H-21_a, H-22_a), 1.83-1.78 (m, 2H, H-2_b, H-22_b), 1.75 (dd, $J=10.9, 6.7$ Hz, 1H, H-9), 1.73-1.65 (m, 2H, H-1_a, H-15_a), 1.65-1.60 (m, 2H, 炭素鎖 CH₂), 1.60-1.46 (m, 4H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.43-1.38 (m, 4H, H-15_b, H-27), 1.37-1.32 (m, 9H, H-5, 炭素鎖 CH₂×4), 1.26-1.24 (m, 4H, H-6_b, H-6'''), 1.21 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, H-21_b), 1.12 (s, 3H, H-24), 1.10 (dd, $J=13.7, 3.6$ Hz, 1H, H-1_b), 1.05 (dd, $J=12.4, 3.7$ Hz, 1H, H-19_b), 1.01 (s, 3H, H-25), 0.95-0.91 (m, 4H, H-7_b, H-30), 0.87 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.0 (C-23), 176.8 (C-28), 171.5, 170.3, 159.2, 156.5, 144.5 (C-13), 139.2, 130.8, 130.7, 124.0, 123.5 (C-12), 120.0, 119.4, 107.1 (C-1'''), 105.0 (C-1'''''), 104.3 (C-1'), 93.5 (C-1'), 84.4 (C-4'''), 83.3 (C-3), 78.4 (C-3'''''), 77.6 (C-3'''''), 77.0 (C-2'), 76.6 (C-5'''''), 76.1 (C-2'''''), 74.9 (C-16), 74.7 (C-2'''''), 73.2 (C-4'''''), 72.5 (C-3'''), 71.6 (C-2'''), 71.0 (C-4'''''), 70.7 (C-4'), 70.1 (C-3'), 68.8 (C-5'''), 67.2 (C-5'''''), 66.5 (C-5'), 56.1 (C-4), 50.7 (C-17), 49.6 (C-5), 48.0 (C-9), 47.9 (C-19), 42.8 (C-14), 42.2 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0 (炭素鎖 CH₂), 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.4 (C-21), 36.3 (C-15), 36.2 (炭素鎖 CH₂), 33.7 (C-6), 33.3 (C-29), 32.9 (炭素鎖 CH₂), 32.3 (C-22), 31.4 (C-20), 30.7 (炭素鎖 CH₂), 30.4 (炭素鎖 CH₂), 30.3 (炭素鎖 CH₂), 30.2 (炭素鎖 CH₂), 27.9 (炭素鎖 CH₂), 27.2 (C-27), 26.0 (C-2), 25.3 (C-30), 24.5 (C-11), 21.4 (C-7), 17.9 (C-6'''), 17.9 (C-26), 16.3 (C-25), 10.5 (C-24) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₂H₁₀₆NO₂₃ [M+H]⁺での理論値1352.7150、測定値1352.7159であった。

10

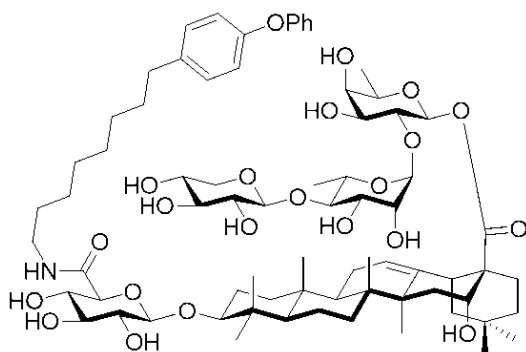
20

30

40

50

【化 6 3】



3-O-(N-(8-(4-フェノキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)エキノシトエステル(78)。

【0156】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である78を収率69%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.06 (tt, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.41 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-1''), 5.30-5.27 (m, 2H, H-12, H-1'), 4.51-4.48 (m, 2H, H-1''', H-16), 4.40 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'''''), 3.92 (dd, J=3.3, 1.7 Hz, 1H, H-2'''), 3.88-3.79 (m, 4H, H-5a''', H-3'', H-2', H-5'''), 3.69-3.62 (m, 3H, H-5''''', H-3', H-5'), 3.58-3.53 (m, 2H, H-4'', H-4'), 3.50-3.45 (m, 2H, H-4''''', H-4'''''), 3.38 (t, J=9.1 Hz, 1H, H-3'''''), 3.35-3.28 (m, 2H, H-3''''', -NHCH_a-), 3.27-3.24 (m, 2H, H-2''''', H-2'''''), 3.23-3.17 (m, 3H, H-3, H-5b''''', -NHCH_b-), 2.93 (dd, J=14.3, 4.2 Hz, 1H, H-18), 2.60 (m, J=7.5 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.29 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19a), 1.96-1.82 (m, 5H, H-2a, H-11ab, H-21a, H-22a), 1.80-1.66 (m, 3H, H-22b, H-2b, H-15a), 1.66-1.55 (m, 5H, H-1a, H-7a, H-9, 炭素鎖 CH₂), 1.55-1.49 (m, 3H, H-6a, 炭素鎖 CH₂), 1.48-1.41 (m, 2H, H-15b, H-6b), 1.40-1.36 (m, 4H, H-7b, H-27), 1.36-1.32 (m, 11H, H-6'', 炭素鎖 CH₂×4), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6'), 1.16 (dd, J=10.8, 3.8 Hz, 1H, H-21b), 1.06 (s, 3H, H-23), 1.03 (dd, J=12.1, 8.9 Hz, 1H, H-19b), 0.98 (dd, J=13.4, 3.5 Hz, 1H, H-1b), 0.95 (s, 3H, H-25), 0.92 (s, 3H, H-30), 0.86 (s, 3H, H-24), 0.85 (s, 3H, H-29), 0.78 (d, J=12.0 Hz, 1H, H-5), 0.76 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 177.1 (C-28), 171.7, 159.2, 156.5, 144.8 (C-13), 139.1, 130.8, 130.7, 124.0, 123.4 (C-12), 120.1, 119.4, 107.0 (C-1'''''), 106.8 (C-1'''''), 101.1 (C-1'''), 95.2 (C-1'), 91.0 (C-3), 84.1 (C-4''), 78.1 (C-3'''''), 77.8 (C-3'''''), 76.7 (C-3'), 76.5 (C-5'''''), 76.1 (C-2'''''), 75.2 (C-2'''''), 74.7 (C-16), 74.0 (C-2'), 73

10

20

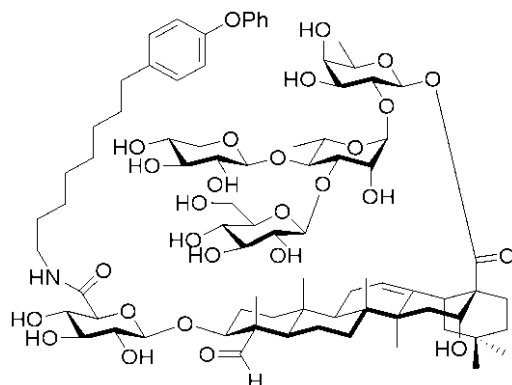
30

40

50

. 6 (C-4'), 73.4 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 72.2 (C-3''), 71.9 (C-2''), 71.1 (C-4'''), 68.7 (C-5'), 67.3 (C-5'''), 57.2 (C-5), 50.0 (C-17), 48.1 (C-9), 48.1 (C-19), 42.7 (C-14), 42.3 (C-18), 40.8 (C-8), 40.2 (C-4), 40.0 (C-1), 39.9, 37.9 (C-10), 36.5 (C-21), 36.5 (C-15), 36.4, 34.3 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9, 32.0 (C-22), 31.3 (C-20), 30.7, 30.6, 30.4, 30.3, 28.5 (C-23), 27.9, 27.3 (C-2), 27.2 (C-27), 24.8 (C-30), 24.6 (C-11), 19.4 (C-7), 18.3 (C-6''), 17.8 (C-26), 17.0 (C-24), 16.5 (C-6'), 16.3 (C-25) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₇₃H₁₁₀NO₂₂ [M+H]⁺での理論値1352.7514、測定値1352.7532であった。

【化64】



3-O-(N-(8-(4-フェノキシヘニル)オクチル)-β-D-グルコピラノシルウロンアミド)-28-O-(β-D-グルコピラノシル-(1→3)-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)))-α-L-ラムノピラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キ拉酸エステル(79)。

【0157】

全体的な脱保護の一般的な手順に従って、白色固体である79を収率33%で得た：¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 8.55 (s, 1H, アミド NH), 7.32 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H, H-12), 5.26 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-1'), 5.23 (s, 1H, H-1''), 4.70 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'''), 4.53 (d, J=7.3 Hz, 1H, H-1'''), 4.46 (s, 1H, H-16), 4.27-4.25 (m, 2H, H-2'', H-1'''), 3.95 (dd, J=9.5, 3.0 Hz, 1H, H-3''), 3.90-3.81 (m, 4H, H-5'', H-3, H-6a'', H-5a''), 3.74 (dd, J=10.2, 8.1 Hz, 1H, H-2'), 3.71-3.60 (m, 5H, H-4'', H-6b'', H-5'', H-5', H-3'), 3.55 (d, J=2.6 Hz, 1H, H-4'), 3.49-3.41 (m, 2H, H-4''', H-4'''), 3.33-3.25 (m, 7H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-3''', H-3''', -NHCH₂-), 3.23-3.08 (m, 4H, H-2''', H-5b'', H-2'''), 2.95-2.88 (m, 1H, H-18), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.28 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19a), 1.98-1.86 (m, 5H, H-2a, H-21a, H-22a, H-11ab), 1.86-1.77 (m, 2H, H-22b

, H-2_b), 1.76-1.67 (m, 3H, H-9, H-15_a, H-1_a), 1.65-1.59 (m, 2H, 炭素鎖 CH₂), 1.58-1.48 (m, 4H, H-6_a, H-7_a, 炭素鎖 CH₂), 1.41-1.38 (m, 4H, H-15_b, H-27), 1.37-1.31 (m, 9H, H-5, 炭素鎖 CH₂×4), 1.30-1.26 (m, 4H, H-6_b, H-6''), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3H, H-6'), 1.16 (d, J=11.2 Hz, 1H, H-21_b), 1.14 (s, 3H, H-24), 1.10 (d, J=16.7 Hz, 2H, H-1_b), 1.04 (d, J=10.1 Hz, 1H, H-19_b), 1.00 (s, 3H, H-25), 0.96-0.94 (m, 1H, H-7_b), 0.93 (s, 3H, H-30), 0.85 (s, 3H, H-29), 0.79 (s, 3H, H-26); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 209.4 (C-23), 177.2 (C-28), 171.5, 159.2, 156.5, 144.8 (C-13), 139.2, 130.8, 130.7, 124.0, 123.1 (C-12), 120.0, 119.4, 105.4 (C-1'''), 105.1 (C-1'''), 105.0 (C-1'''), 101.5 (C-1''), 95.4 (C-1'), 83.5 (C-3), 83.0 (C-3''), 78.7 (C-4''), 78.6 (C-3'''), 78.3 (C-3'''), 77.8 (C-2'''), 77.6 (C-3'''), 76.6 (C-5'''), 75.9 (C-3'), 75.7 (C-2'''), 75.3 (C-4'''), 74.9 (C-2'), 74.8 (C-16), 74.7 (C-2'''), 73.5 (C-4'), 73.2 (C-4'''), 72.7 (C-5'), 71.5 (C-4'''), 71.3 (C-2''), 71.1 (C-5'''), 69.1 (C-5'), 67.0 (C-5'''), 62.4 (C-6'''), 56.1 (C-4), 49.9 (C-17), 49.5 (C-5), 48.1 (C-19), 48.0 (C-9), 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.1 (C-8), 40.0, 39.4 (C-1), 37.1 (C-10), 36.5 (C-15, C-21), 36.2, 33.8 (C-6), 33.4 (C-29), 32.9, 31.8 (C-22), 31.3 (C-20), 30.7, 30.5, 30.4, 30.3, 27.9, 27.3 (C-27), 26.0 (C-2), 24.9 (C-30), 24.5 (C-11), 21.4 (C-7), 18.6 (C-6'), 17.8 (C-26), 16.5 (C-6'), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24); HRMS (ESI-TOF) C₇₉H₁₁₈NO₂₈ [M+H]⁺での理論値1528.7835、測定値1528.7847であった。

【0158】

合成例ⅠⅠ

【0159】

三糖とプロサボゲニンとの結合（カップリング）

グルクロン酸エステルとキラ酸エステルを結合するための長いルートを考慮して、サポニンコアを達成するために半合成アプローチをさらに適用した。出発物質である Quilaja Ultra Dry 100-Q (Desert King、バッチ: QDU-100-121213-2) を塩基性条件で処理し、C-28 結合オリゴ糖を加水分解した。トリエチルシリル化と選択的ベンジル化に続いて、プロサボゲニンコアが3つの工程で得られた（スキーム7）。

10

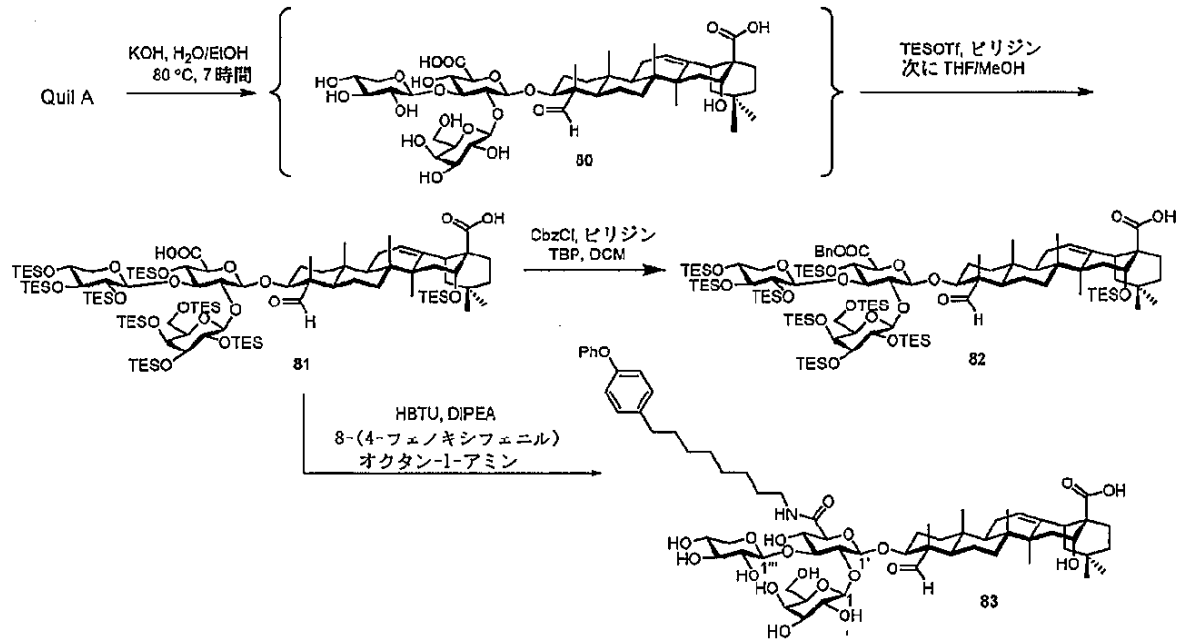
20

30

40

50

【化 6 5】



10

(スキーム 7)

【0160】

スキーム 7：分岐三糖ートリテルペンサポニンの単離と選択的保護

【0161】

プロサポゲニン上の多様なリンカーのアミド結合形成

【0162】

三糖とプロサポゲニンとの結合（カップリング）は、サポニンコアを与えるために容易に達成することができる。脱保護及びアミド結合形成に続いて、多様な炭素鎖を有する標的サポニンが提供された。

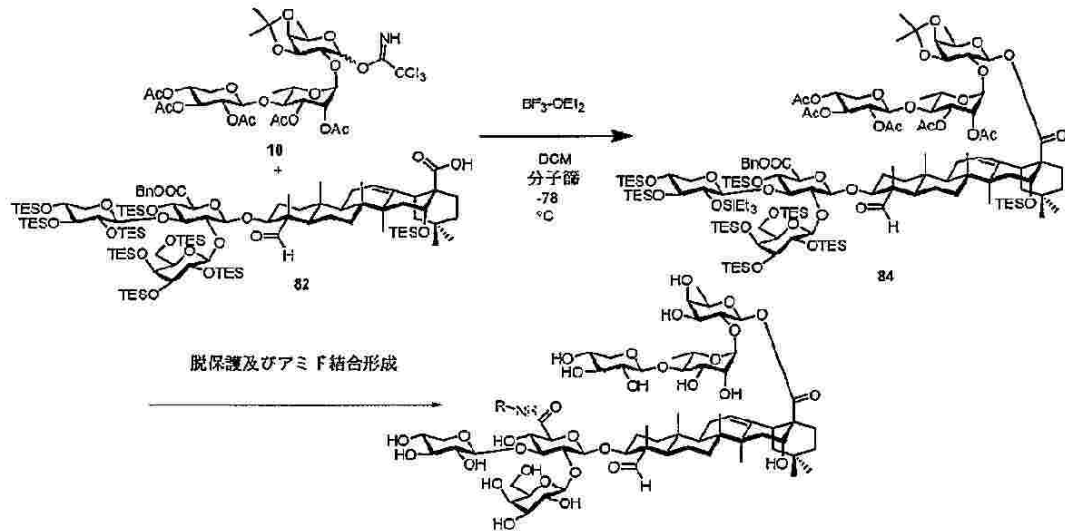
20

30

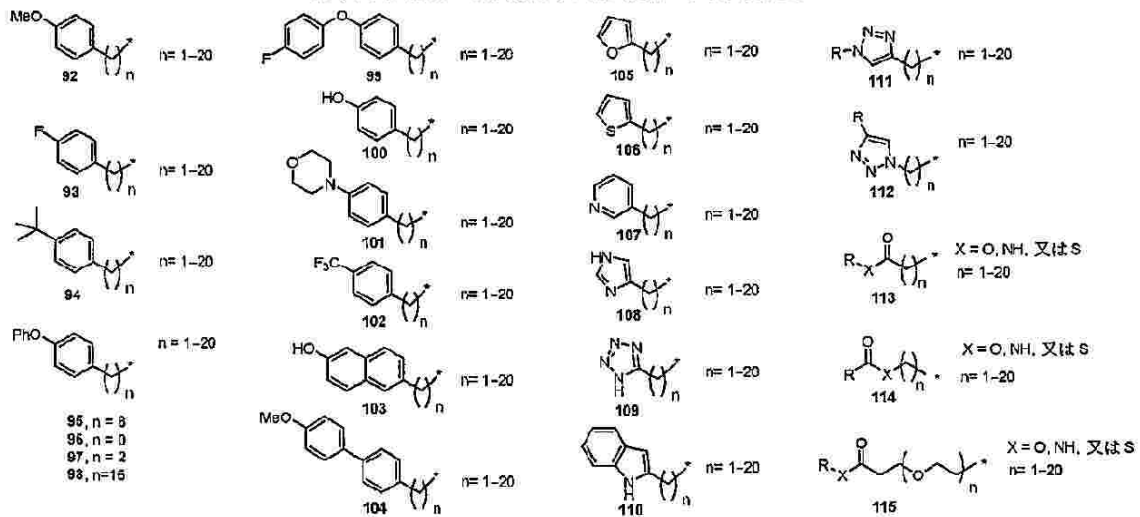
40

50

【化 6 6】



R=アルキル、例えば、ドデシル(85)、メチル(86)、ヘキシル(87)、
オクタデシル(88)、エチル(89)、プロピル(90)、ペンチル(91)など



(スキーム 8)

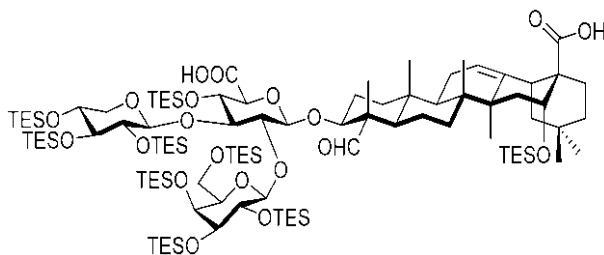
【0163】

スキーム 8：本発明の実施形態による、サポニン類似体の調製を示す。

【0164】

実験の詳細

【化 6 7】

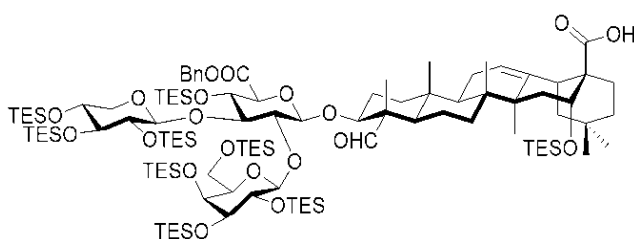


3-O-(2,3,4,6-テトラ-O-トリエチルシリル-β-D-ガラクトピラノシル-(1→2)-(2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-キシロピラノシル-(1→3))-3-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロン酸)-16-O-トリエチルシリルキラ酸(81)。

【0165】

プロサポゲニン (1.72 g) の無水ピリジン (25 mL) 中の攪拌懸濁液に、TESOTf (5.0 mL、22.1 mmol) を室温で N_2 雰囲気下で添加した。反応混合物を2日で攪拌し、TESOTf (1.3 mL、5.8 mmol) を添加し、24時間後さらに一回添加した (1.0 mL、4.4 mmol)。反応混合物を全体で5日間で攪拌した。得られた混合物を濃縮し、ヘキサン/EtOAc (2:1) で溶出したシリカゲルの短いプラグを通過した。溶出液を濃縮し、減圧下で乾燥させ、黄色オイルを得た。得られた黄色オイルをMeOH/THF (1:1) (80 mL) に溶解し、溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/6~1/4) によって精製し、白色固体泡状物である81 (0.66 g、~19%) を得た。R_f0.47 (EtOAc/ベンゼン=1/4) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 5.35 (br. s, 1H, H-12), 4.56 (br. s, 1H, H-16), 4.54 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-1''), 4.42 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-1''), 4.41 (d, J=6.4 Hz, 1H, H-1'), 3.96-3.88 (m, 4H, H-4'', H-3', H-5', H-3''), 3.84-3.82 (m, 2H, H-5', H-2'), 3.77 (t, J=9.2 Hz, 1H, H-6a''), 3.65-3.61 (m, 3H, H-3, H-2'', H-6'), 3.52-3.49 (m, 1H, H-4'''), 3.53-3.51 (m, 1H, H-4'), 3.42-3.35 (m, 2H, H-3''', H-5''), 3.27 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-2'''), 3.12 (t, J=10.7 Hz, 1H, H-5'''), 2.96 (dd, J=13.3 Hz, J=3.1 Hz, 1H, H-18), 2.22 (t, J=13.8 Hz, 1H, H-19), 1.92-1.86 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.68 (t, J=8.9 Hz, 1H, H-19a), 1.63-1.31 (m, 1H, H-1), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H, H-6), 1.39-1.36 (m, 5H, H-5, H-27), 1.29-1.25 (m, 5H, H-15, H-24), 1.12-1.15 (m, 2H, H-21), 1.11-1.07 (m, 1H, H-9), 1.04-0.94 (m, 94H), 0.91 (s, 3H, H-29), 0.75-0.62 (m, 54H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₁₀₁H₁₉₉O₂₀Sig [M+H]⁺での理論値1986.2504、測定値1986.3361であった。

【化68】



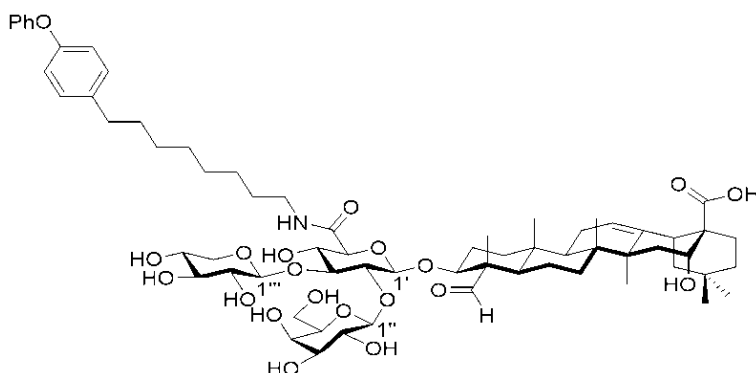
3-O- (ベンジル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-トリエチルシリル-β-D-ガラクトピラノシル (1→2) - (2, 3, 4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-キシロピラノシル (1→3)) - 3-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート) - 16-O-トリエチルシリルキラ酸 (82)。

【0166】

81 (253 mg、127 μmol)、TBP (319 mg、1.29 mmol) 及び無水ピリジン (94 μL、1.2 mmol) のCH₂Cl₂ (2.2 mL) 中の攪拌懸濁液に、CBzCl (47 μL、0.33 mmol) を N_2 雰囲気下で添加した。14時間後に反応が完了したとき、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、; EtOAc/ヘキサン=1/20~1/10) により精製し、白色固体泡状物である82 (207 mg、65%) を得た。R_f0.74 (EtOAc/ベンゼン=1/9) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 7.

3.3-7.29 (m, 5H), 5.31 (br. s, 1H, H-12), 5.23 (d, J=12.4 Hz, 1H Bn CH₂), 5.07 (d, J=12.0 Hz, 1H Bn CH₂), 4.53 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-1'''), 4.51 (br. s, 1H, H-16), 4.40 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-1''), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-1'), 3.93-3.79 (m, 4H, H-4'', H-3', H-5', H-3''), 3.878-3.74 (m, 2H, H-5', H-2'), 3.72 (t, J=9.1 Hz, 1H, H-6a''), 3.61-3.52 (m, 3H, H-3, H-2'', H-6'), 3.49-3.42 (m, 1H, H-4'''), 3.40-3.35 (m, 1H, H-4'), 3.39-3.29 (m, 2H, H-3''', H-5''), 3.23 (t, J=7.7 Hz, 1H, H-2'''), 3.11 (t, J=11.0 Hz, 1H, H-5b''), 2.91 (dd, J=13.8 Hz, J=3.6 Hz, 1H, H-18), 2.19 (t, J=13.6 Hz, 1H, H-19), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 5H, H-5, H-27), 1.30-1.23 (m, 5H, H-15, H-24), 1.16-1.09 (m, 2H, H-21), 1.08-1.01 (m, 1H, H-9), 1.00-0.90 (m, 94H), 0.88 (s, 3H, H-29), 0.73-0.57 (m, 54H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₁₀₈H₂₀₄O₂₀Si₉Na [M+Na]⁺での理論値2099.2803、測定値2099.3005であった。

【化69】

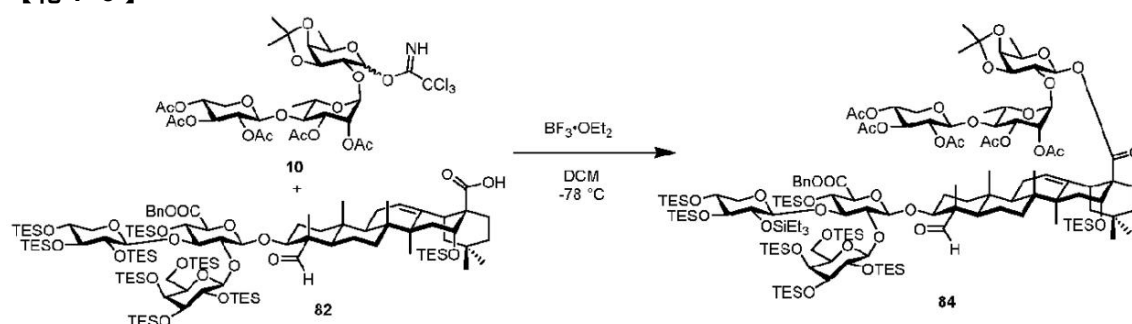


3-O-(N-(8-(4-フェノキシフェニル)オクチル)-β-D-ガラクトピラノシル-(1→2)-(β-D-キシロピラノシル-(1→3))-β-D-グルコピラノシルウロアミド)-キラ酸(83)。

サポニン二酸(26mg、13μmol)及びHBTU(7mg、25μmol)の無水THF(1mL)中の攪拌懸濁液に、DIPEA(5μL、25μmol)及び8-(4-フェノキシフェニル)オクタン-1-アミン(4mg、14μmol)を順次にN₂雰囲気下で添加した。1時間後に反応が完了したとき、反応混合物を減圧下で濃縮した、CH₂Cl₂で希釈し、H₂Oで二回洗浄し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュコラム(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/20~1/10)で精製した。粗生成物を1mLのTHFに溶解し、pH1の酸条件で6時間攪拌した。NaHCO₃で中和した後、混合物を0.22μmフィルタープレートでろ過し、ろ液を濃縮し、HPLCで精製し、白色固体である生成物83(2mg)を収率80%で得た(HPLCカラム:SUPELCO Ascentis C18 25cm×10mm、5μm;移動相:20%ACN/H₂O gradient~90%ACN/H₂Oを20分間、次に90%ACN/H₂Oイソクラティックを15分間;流速:4mL/min):¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ 9.44 (s, 1H, H-23), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.28 (br. s, 1H, H-12), 4.79 (d, J=7.1 Hz, 1H, H-1''), 4.45 (s, 1H, H-16), 4.57

(d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.43 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-1'), 3.89 (dd, $J=11.5$ & 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.85 (dd, $J=11.8$ & 4.4 Hz, 1H, H-5_a''), 3.81 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, H-4'') 3.75 (d, $J=6.2$ Hz, 2H, H-6''), 3.70-3.63 (m, 4H, H-2'', H-2', H-5', H-3'), 3.56-3.41 (m, 5H, H-2'', H-3', H-4', H-5'', H-4''), 3.26-3.19 (m, 4H, H-3'', H-5'', -NH₂-), 3.00 (dd, $J=14.1$ Hz & 4.1 Hz, 1H, H-18), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂ Ph), 2.29 (t, $J=13.4$ Hz, 1H, H-19_a), 1.99-1.87 (m, 5H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 3H), 1.38 (s, 1H, H-27), 1.36-1.29 (m, 14H), 1.15 (s, 3H, H-23), 1.02 (m= 3H), 0.98 (s, 3H, H-25), 0.95 (s, 3H, H-30), 0.86 (s, 3H, H-24), 0.78 (s, 3H, H-26) ppm; H RMS⁺ (ESI-TOF) C₆₇H₉₇NO₂₀Na [M+Na]⁺での理論値1258.6496、測定値1258.6510であった。

【化70】



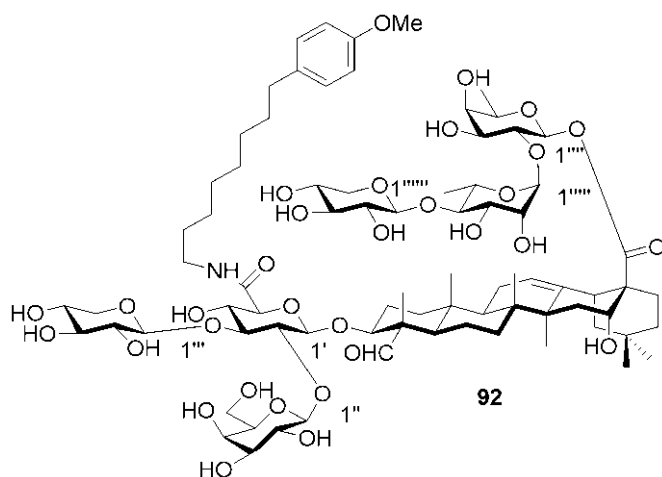
3-O-(ベンジル 2,3,4,6-テトラ-O-トリエチルシリル-β-D-ガラクトピラノシル-(1→2)-(2,3,4-トリ-O-トリエチルシリル-β-D-キシロピラノシル-(1→3))-(3-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシルウロネート))-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (84)。

【0167】

10 (68.8 mg、83.6 μmol)、82 (130 mg、62.3 μmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (3.0 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃·OEt₂ (約 48%、4 μL、24 μmol) を -75 °C で N₂ 雰囲気下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、Et₃N により反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、5 μm ろ紙でろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン=1/1/6~1/1/4) により精製し、白色固体泡状物である 84 (160 mg、93%) を得た: R_f 0.63 (EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 5H), 5.38 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-1''), 5.30 (t, $J=3.7$ Hz, H-12), 5.26 (d, $J=12.0$ Hz, 1H Bn CH₂), 5.23-5.21 (m, 1H, H-2''), 5.19 (dd, $J=9.8$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H, H-3''), 5.07 (d, $J=12.4$ Hz, 1H Bn H), 4.97 (d, $J=0.8$ Hz, 1H, H-1''), 4.93 (dt, $J=9.2$ Hz, $J=5.5$ Hz, 1H, H-4''), 4.83 (dd, $J=9.2$ Hz, $J=5.5$ Hz, 1H, H-2''), 4.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1'')

4.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-1'''), 4.46 (s, 1H, H-16), 4.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H-1''), 4.17-4.14 (m, 2H, H-1', H-3'''), 4.12-4.07 (m, 2H, H-3'_a, H'-5'''), 3.99 (dd, $J=5.8$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H, H-4'''), 3.91-3.88 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.86-3.81 (m, 3H, H-4'', H-5'',', H-3''), 3.81-3.75 (m, 3H, H-5''', H'-5, H-2'), 3.72 (t, $J=9.2$ Hz, 1H, H-6'_a), 3.66-3.60 (m, 2H, H-2''', H-5'''), 3.59-3.53 (m, 3H, H-2''; H-3'', 3.47-3.42 (m, 1H, H-4'''), 3.36 (dd, $J=9.4$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H, H-4'''), 3.34-3.29 (m, 3H, H-3''', H-5''', H-5_b'''), 3.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, H-2'''), 3.10, (t, $J=11.0$ Hz, 1H, H-5_b''), 2.90 (dd, $J=14.1$ Hz, $J=3.7$ Hz, 1H, H-18), 2.21 (t, $J=13.7$ Hz, 1H, H-19), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 4H, H-11, H-22), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 3H, H-27), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.33 (s, 1H, H-5), 1.31 (s, 6H, イソプロピリデン CH₃), 1.27 (s, 3H, H-24), 1.26-1.25 (m, 3H, H-6'''), 1.25-1.24 (d, 3H, H-6'''), 1.24-1.22 (m, 4H), 0.98-0.91 (m, 94H), 0.91-0.89 (m, 10H, H-1, H-7, H-15, H-20), 0.69-0.56 (m, 54 H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₁₃₈H₂₄₆O₃₇Si₉Na [M+Na]⁺での理論値2772.5224、測定値2772.5586であった。

【化71】

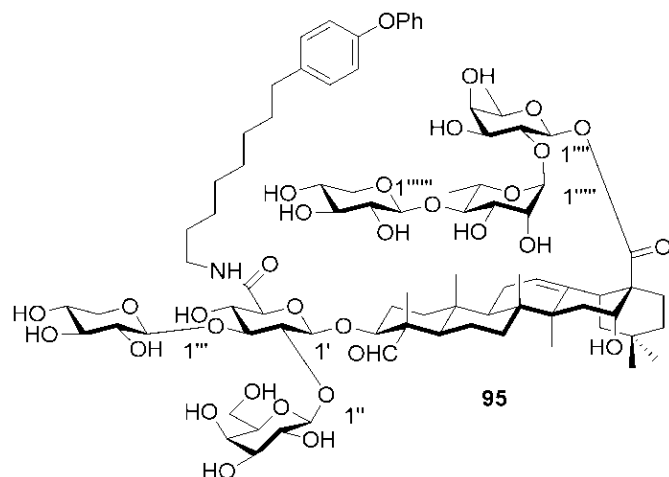


【0168】

3-O- {β-D-ガラクトピラノシル- (1→2) - [β-D-キシロピラノシル- (1→3)]} - [N-(8-(4-メトキシフェニル)オクチル)-β-D-glucウロピラノシルウロアミド] } - 28-O- [β-D-キシロピラノシル- (1→4) - α-L-ラムノイラノシル- (1→2) - β-D-フコピラノシル] キラ酸エステル (92)。

50 (8mg、6 μmol)、8-(4-メトキシフェニル)オクタン-1-アミン (13mg、58 μmol) 及びHBTU (22mg、58 μmol) の無水DMA (0.5mL) 中の攪拌懸濁液に、DIPEA (10 μL、58 μmol) をN₂雰囲気下で添加した。24時間後に反応が完了したとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、MeOHで希釈し、5 μmのろ紙でろ過した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製し、白色固体である生成物51b (2mg) を収率30%で得た：(HPLCカラム：SUPELCO Ascen t i s C18 25cm×10mm、5 μm；移動相：30%ACN/H₂O grad

ient $\sim$ 80%ACN/H₂Oを20分間、次に90%ACN/H₂Oイソクラティックを15分間；流速：5mL/min）；HRMS（ESI-TOF）C₇₉H₁₂₃NO₃₂Na [M+Na]⁺での理論値1620.7920、測定値1620.7920であった。
【化72】



10

3-O- {β-D-ガラクトピラノシル- (1→2) - [β-D-キシロピラノシル- (1→3)] - [N-(8-(4-フェンオキシフェニル)オクチル)-β-D-glucウロピラノシルウロアミド]} - 28-O- [β-D-キシロピラノシル- (1→4) - α-L-ラムノイラノシル- (1→2) - β-D-フコピラノシル] キラ酸エステル (95) .

20

50 (5mg、4 μmol)、8-(4-フェンオキシフェニル)オクタン-1-アミン (10mg、40 μmol) 及びHBTU (12mg、40 μmol) の無水DMA (0.5mL) 中の攪拌懸濁液に、DIPEA (6 μL、40 μmol) をN₂雰囲気下で添加した。24時間後に反応が完了したとき、反応混合物を減圧下で濃縮し、MeOHで希釈し、5 μmのろ紙でろ過した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製し、白色固体である生成物51a (2mg) を収率80%で得た (HPLCカラム：SUPELCO Ascenis C18 25cm×10mm、5 μm；移動相：20%ACN/H₂O gradient $\sim$ 90%ACN/H₂Oを20分間、次に90%ACN/H₂Oイソクラティックを15分間；流速：2.4mL/min)：¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 8.54 (s, 1H, アミド NH), 7.33 (dd, J=8.5 Hz & 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.08 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J=1.5 Hz, 1H, H-1'''''), 5.28 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 5.27 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'''''), 4.79 (d, J=7.1 Hz, 1H, H-1'''), 4.62 (s, 1H, H-16), 4.57 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'''''), 4.47 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'''''), 4.43 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-1'), 3.93 (m, 1H, H-2'''''), 3.89 (m, 1H, H-5'), 3.82 (m, 6H, H-4'', H-2''''', H-3''''', H-3''''', H-5', 5a'''''), 3.75 (m, 2H, H-6''), 3.69 (m, 1H, H-2'''''), 3.65 (m, 5H, H-2', H-5', H-3'', H-4''''', H-5'''''), 3.49 (m, H, H-3, H-3', H-4', H-5'', H-4''''', H-3''''', H-4''''', H-4'''''), 3.22 (m, 6H, H-2'', H-3b''''', H-5b''''', H-5b'''''), 2.95 (m, 2H, H-18, -NHCH₂-), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H, 炭素鎖 CH₂Ph), 2.29 (t, J=13.4 Hz, 1H, H-19a), 1.95 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.76 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.53 (m, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.38 (s, 1H, H-27), 1.34 (m, 13H), 1.3

30

50

0 (m, 11H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-6'''''), 1.16 (s, 3H, H-23), 1.15 (m, 1H), 1.08 (m, 3H), 0.98 (s, 3H, H-25), 0.92 (s, 3H, H-30), 0.90 (m, 2H), 0.86 (s, 3H, H-24), 0.74 (s, 3H, H-26); HRMS (ESI-TOF) $C_{84}H_{125}NO_{32}Na$ $[M+Na]^+$ での理論値 1682.8077、測定値 1682.8079であった。

6-N-グリコシル キラ酸エステル

【0169】

キラ酸エステルとアジドグルコースの結合により、収率70%で生成物117を得ることに成功した。興味深いことに、この結果は、16-O位置よりも3-Oグリコシル化の選択性を明らかにした。

10

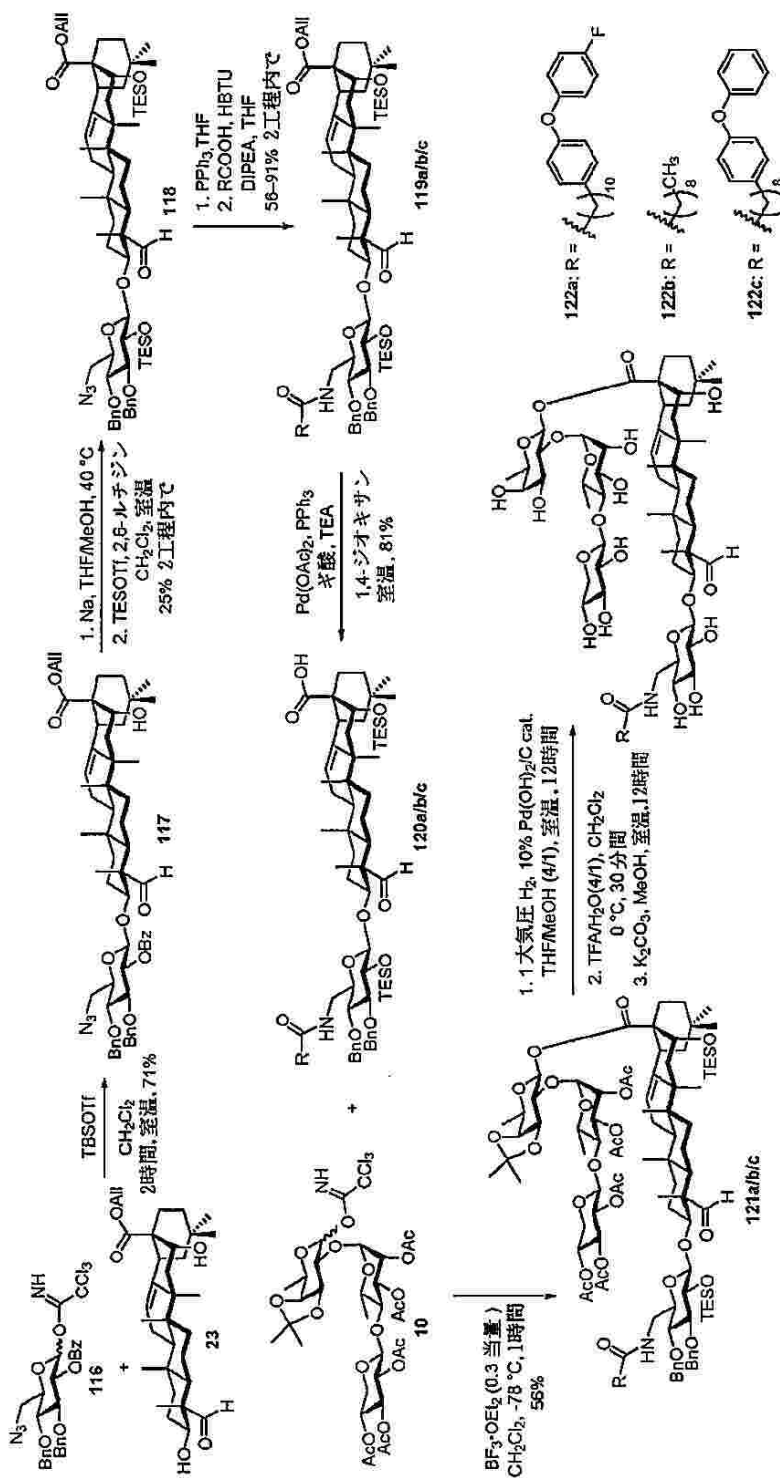
20

30

40

50

【化 7 3】

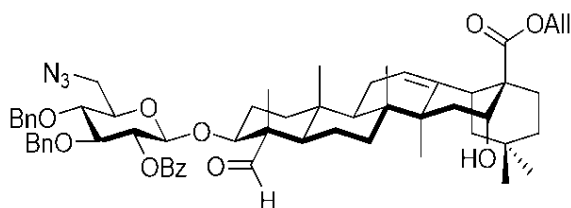


【0170】

グリコシド117を入手した状態で、C-28カルボン酸のマスクを解除するためにさらに修飾を行った。まず、ベンゾイル基を塩基性条件下で高温で加水分解した。驚いたことに、28-O-アリルエステルは、この過酷な環境下では影響を受けなかった。得られたアジド配糖体をトリエチルシリル化した後、アジド基をアミンに還元し、親油性長鎖酸とカップリングしてアミドを形成し、完全に保護されたキラ酸エステル119a/b/cを得た。O-アリルエステル119a/b/cは、穏やかな酸性環境下でPd(OAc)₂の触媒作用により加水分解され、グリコシド受容体120a/bが得られた。-78℃でのルイス酸の触媒作用下で、一塩基酸120a/b/cを三糖10と結合させて、121

a / b / c を収率 56% で得た。完全に保護されたサポニン 121 a / b / c を、 H_2 雰囲気下で THF / MeOH 中の Pd (OAc)₂ に懸濁し、グルコースの 3-O 及び 4-O 上のベンジル基を加水分解した。酸性加水分解と塩基性メタノリシスを完成した後、HPLC で精製し、122 a / b / c を収率 13%、16%、30% ので得た。

【化 74】



10

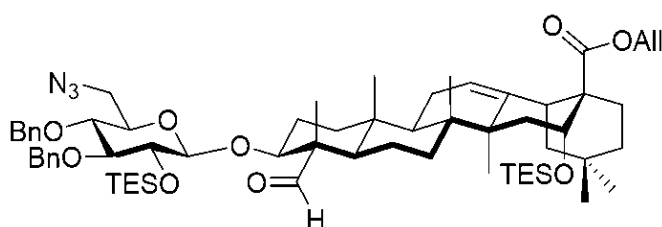
3-O- (6-アジド-2-O-ベンゾイル-3,4-ジ-O-ベンジル-6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル) -28-O-アリル-キラ酸エステル (117) :

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H, H-23), 8.04-8.01 (m, 2H, Bz), 7.61-7.56 (m, 1H, Bz), 7.48-7.44 (m, 2H, Bz), 7.36-7.24 (m, 5H, Bn), 7.14-7.09 (m, 5H, Bn), 5.88-5.80 (m, 1H, 全内部 アルケニル CH), 5.33 (t, J=3.5 Hz, 1H, H-12), 5.28 (d, J=17.6 Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_a), 5.21-1.5 (m, 2H, H-2', 全末端アルケニル CH_b), 4.85 (d, J=11.2 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.68 (d, J=11.1 Hz, 1H, Bn CH_b), 4.62 (d, J=11.1 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.57 (d, J=11.2 Hz, 1H, Bn CH_b), 4.52-4.45 (m, 3H, H-16, アリル ic CH₂), 4.43 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1'), 3.80-3.73 (m, 2H, H-3, H-3'), 3.53-3.50 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.41-3.38 (m, 1H, H-6_a'), 3.32-3.28 (m, 1H, H-6_b'), 3.05 (dd, J=14.4, 4.4 Hz, 1H, H-18), 2.13 (t, J=13.4 Hz, 1H, H-19), 1.93-1.82 (m, 4H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.59 (br. s, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.10 (dd, J=12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 6H), 0.90-0.88 (m, 6H) ppm; HRMS (ESI-TOF) C₆₀H₇₅N₃O₁₀Na [M+Na]⁺での理論値 1020.5345、測定値 1020.5350 であった。

20

30

【化 75】



40

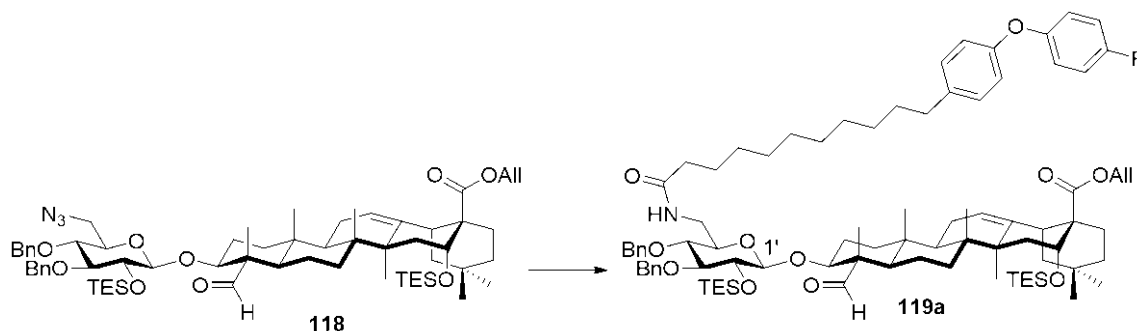
3-O- (6-アジド-3,4-ジ-O-ベンジル-6-デオキシ-2-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシル) -16-O-トリエチルシリル-28-O-アリル-キラ酸エステル (118) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 7.61-7.56 (m, 1H, Bz), 7.48-7.44 (m, 2H, Bz), 7.36-7.26 (m, 8H, Bn), 7.18-7.12 (m, 2H, Bn), 5.92-5.80 (m, 1H, 全内部 アルケニル CH), 5.40-5.26 (m, 2H, H-12,

50

全末端アルケニル CH_a), 5.21 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, 全末端アルケニル CH_b), 4.85 (br. s, 2H, Bn CH_2), 4.73 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, Bn CH_b), 4.59 (br. s, 1H, Bn CH_a), 4.55-4.41 (m, 3H, H-16, アリル ic CH_2), 4.14 (d, $J=6.2$ Hz 1H, H-1'), 3.99 (dd, $J=11.1$, 4.6 Hz, 1H, H-3), 3.50-3.34 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_a'), 3.32-3.23 (m, 1H, H-6_b'), 3.07-2.99 (m, 1H, H-18), 2.23 (t, $J=13.3$ Hz, 1H, H-19), 1.93-1.80 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37 (br. s, 3H), 1.32-1.18 (m, 4H), 1.15 (br. s, 5H), 1.06-0.88 (m, 30H), 0.73-0.59 (m, 15H) ppm; HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{65}\text{H}_{100}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ での理論値1233.6993、測定値1122.7010であった。

【化76】



【0171】

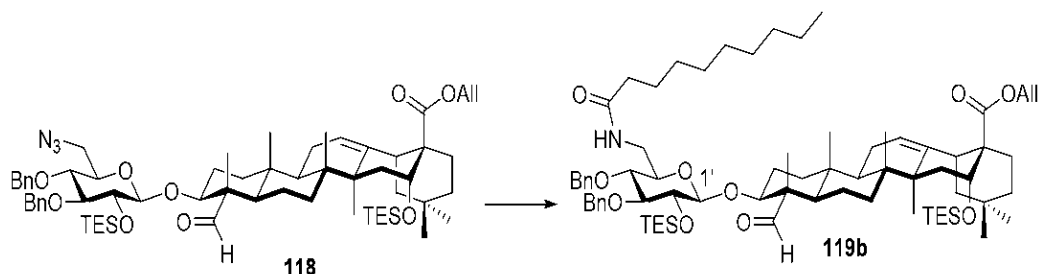
3-O-(3,4-ジ-*O*-ベンジル-6-デオキシ-6-(11-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ウンデカナミド)-2-*O*-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシル)-16-*O*-トリエチルシリル-28-*O*-アリル-キラ酸エステル (119a)

【0172】

118 (282mg、0.25mmol) の THF (15mL) 中の攪拌溶液に、PPH₃ (200mg、0.76mmol) を添加した。混合物を12時間攪拌した後、0.5mL の H₂O を添加し、減圧下で35℃でTHFを除去した。得られた残留物をCH₂Cl₂で希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、圧力下で濃縮した。得られた混合物のTHF (7mL) 中の攪拌溶液を、11-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ウンデカン酸 (187mg、0.50mmol)、HBTU (286mg、0.75mmol)、DIPEA (132μL、0.75mmol) 及びTHF (7mL) の予め混合した懸濁液で処理した。30℃で2時間攪拌した後に反応が完了し、残留物を減圧下で濃縮し、THFを除去した。残留物をCH₂Cl₂で希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、圧力下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc//ヘキサン=1/8) により精製し、白色固体泡状物である119a (349mg、96%) を得た: R_f0.29 (EtOAc//ヘキサン=1/5); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.87-5.81 (m, 1H, internal アルケニル CH), 5.32 (t, $J=3.7$ Hz, 1H, H-12), 5.28 (dq, $J=17.0$ Hz & 1.2 Hz, 1時間, 末端アルケニル CH_a), 5.18 (dt, $J=10.6$ Hz & 1.2 Hz, 1H, 末端アルケニル CH_b), 4.83 (q, $J=10.5$ Hz, 2H, Bn CH_2), 4.67 (d, $J=10.5$ Hz

z, 1H, Bn CH_a), 4.56 (br. s, 1H, H-16), 4.51 (d, J=10.6 Hz, 1H, Bn CH_b), 4.45 (dt, J=19.9 Hz & 1.4 Hz, 2H, アリル ic CH₂), 4.02 (d, J=6.8 Hz, 1H, H-1'), 3.93 (dd, J=11.2 Hz & 5.2 Hz, 1H, H-3), 3.59 (dt, J=13.9 Hz & 5.9 Hz, 1H, H-6_a'), 3.47 (dt, J=13.9 Hz & 5.9 Hz, 1H, H-6_b'), 3.43-3.37 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.36-3.22 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.00 (dd, J=14.3 Hz & 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.54 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂PhOPhF), 2.32 (t, J=7.6 Hz, 1H, NHCH_a), 2.20 (m, 1H, H-19_a), 2.15 (td, J=13.6 Hz & 3.1 Hz, 1H, H-19_b), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 9H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.31-1.23 (m, 22H), 1.16 (s, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 10H), 0.95-0.92 (m, 4H), 0.92-0.91 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 3H), 0.89-0.88 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 4H), 0.69-0.63 (m, 8H), 0.63-0.57 (m, 6H) ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₈₈H₁₂₉FNO₁₁Si₂ [M+Na]⁺での理論値 1451.9113、測定値 1451.9095であった。

【化77】



【0173】

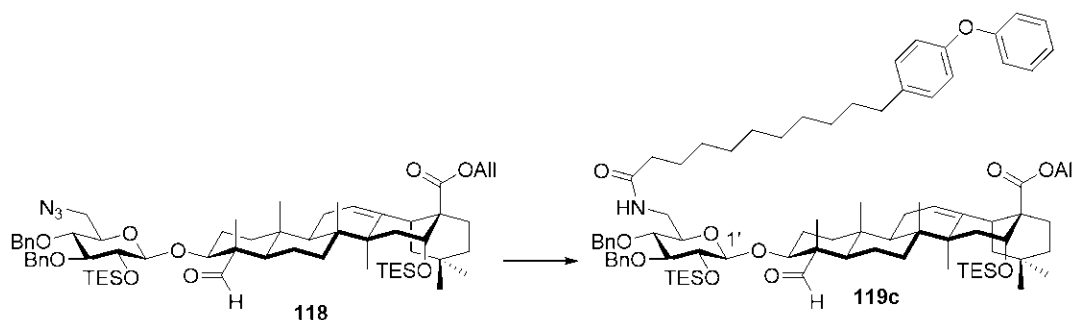
3-O-(3,4-ジ-オ-ベンジル-6-デカナミド-6-デオキシ-2-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシル)-16-O-トリエチルシリル-28-O-アリル-キラ酸エステル (119b)

【0174】

上記のようにアジド還元及びアミド形成の手順に従って、白色固体であるの119bを収率56%で得た：¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H, H-23), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 5H), 5.87-5.80 (m, 1H, internal アルケニル CH), 5.31 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 5.30-5.25 (m, 2H, 末端アルケニル CH_a, NHCH₂), 5.18 (dd, J=10.5 Hz & 1.1 Hz, 1H, 末端アルケニル CH_b), 4.87-4.80 (m, 2H, Bn CH₂), 4.65 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.58-4.52 (m, 2H, H-16, Bn CH_b), 4.46 (qd, J=13.6 Hz & 1.1 Hz, 2H, アリル ic CH₂), 4.07 (d, J=6.8 Hz, 1H, H-1'), 3.98-3.91 (m, 1H, H-3), 3.65-3.54 (m, 1H, H-4'), 3.50-3.30 (m, 4H, H-2', H-5', H-6'), 3.29-3.22 (m, 1H, H-3'), 3.00 (dd, J=14.2 Hz & 3.8 Hz, 1H, H-18), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 1H, NHCH_a), 2.20 (t, J=12.8 Hz, 1H, H-19_a), 1.90-1.75 (m, 7H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.63-1.58 (m, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 3H)

, 1.31–1.21 (m, 16H), 1.78–1.15 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06–1.02 (m, 2H), 0.98 (t, $J=3.7$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s, 2H), 0.95–0.92 (m, 6H), 0.91 (br. s, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87–0.84 (m, 6H), 0.67–0.62 (m, 9H), 0.62–0.56 (m, 6H) ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₇₅H₁₂₀NO₁₀Si₂ [M+H]⁺での理論値1251.8475、測定値1251.8426であった。

【化78】



【0175】

3-O- {2-O-トリエチルシリル-3, 4-ジ- O-ベンジル-6- [9- (4-フェノキシル-フェニル) ノンアナミド] -6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル} -16-O-トリエチルシリル-28-O-アリル-キラ酸エステル (119c)

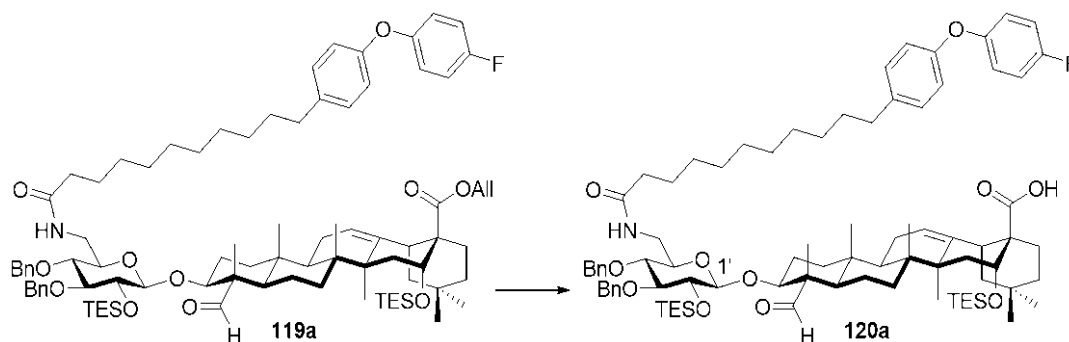
【0176】

上記のようにアジド還元及びアミド形成の手順に従って、白色固体である119bを収率56%で得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 7.31–7.21 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J=8.7$ Hz & 1.0 Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.89–5.80 (m, 2H, アミド NH, internal アルケニル CH), 5.32 (t, $J=3.7$ Hz, 1H, H-12), 5.28 (d, $J=18.2$ Hz, 1H, 末端アルケニル CH_a), 5.17 (dd, $J=10.4$ Hz & 1.3 Hz, 1H, 末端アルケニル CH_b), 4.83 (q, $J=11.7$ Hz, 2H, Bn CH₂), 4.67 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, Bn CH_a), 4.57 (br. s, 1H, H-16), 4.51 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, Bn CH_b), 4.45 (ddt, $J=11.4$ Hz & 5.6 Hz & 1.1 Hz, 2H, アリル ic CH₂), 4.02 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, $J=10.2$ Hz & 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.63–3.56 (m, 1H), 3.51–3.39 (m, 3H), 3.32–3.21 (m, 2H), 3.00 (dd, $J=14.2$ Hz & 3.9 Hz, 1H, H-18), 2.55 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂PhO Ph), 2.33–2.13 (m, 3H, H-19_a, NHCOCH₂), 1.91–1.83 (m, 3H), 1.83–1.76 (m, 3H), 1.75–1.52 (m, 11H), 1.49–1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (br. s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14–1.00 (m, 4H), 0.98–0.86 (m, 31H), 0.69–0.57 (m, 16H); BBD ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.5 (C-23), 176.4 (C-28), 173.1 (NHCO), 157.7, 154.8, 143.5 (C-13), 138.5, 137.8, 137.5, 132.2, 129.6, 129.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.2, 126.8, 122.7, 121.7 (C-12), 118.9, 118.4, 117.8 (全末端アルケニル CH₂), 101.0 (C-1'), 85.5 (C-3), 79.3, 79.0, 75.2 (B

n CH_2) , 75.0, 75.0 (Bn CH_2) , 74.9 (C-16) , 73.1, 65.0 (C-6') , 54.5, 48.9, 48.8, 46.6, 46.3, 41.3, 40.4, 40.0, 39.5, 38.1, 36.7, 36.0, 35.2, 35.1, 34.5, 33.8, 32.7, 32.3, 31.5 $\times$ 2, 30.5, 29.6, 29.3 $\times$ 2, 29.2, 29.1, 29.0, 26.3, 25.7, 24.7, 24.6, 24.2, 23.2, 20.1, 16.9, 15.5, 10.4, 7.1, 6.9, 5.0, 4.9 ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₈₆H₁₂₅NO₁₁Si₂ [M+H]⁺での理論値140.8894、測定値1405.8984であった。

【0177】

【化79】



【0178】

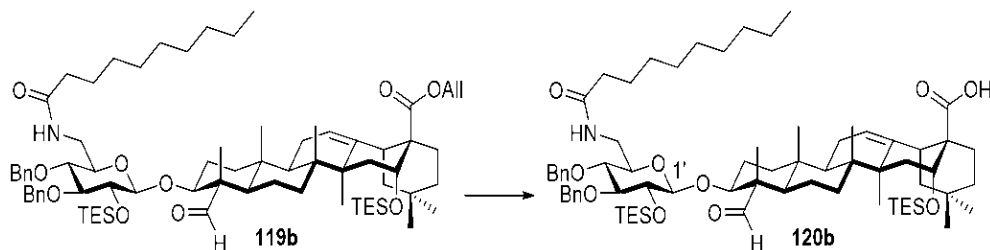
3-O-(3,4-ジエーベンジル-6-デオキシ-6-(11-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ウンデカナミド)-2-オートリエチルシリル-β-D-グルコピラノシル)-16-オートリエチルシリル-キラ酸 (120a)

【0179】

119a (237mg、0.16mmol) 及び PPh₃ (107mg、0.41mmol) の1,4-ジオキサン (4mL) 中の攪拌溶液に、予めに混合された1,4-ジオキサン (2mL) 中のギ酸 (129μL、3.4mmol) / Et₃N (456μL、3.2mmol) 及び1,4-ジオキサン (2mL) 中の Pd(OAc)₂ (18mg、0.08mmol) を室温で添加した。反応混合物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: EtOAc/ヘキサン=1/4~1/2) により精製し、白色固体である120a (186mg、81%) を得た: R_f0.36 (EtOAc/ヘキサン=1/2); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H, H-23), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98-6.64 (m, 6H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.82 (t, J=5.2 Hz, アミド NH), 5.30 (br. s, 1H, H-12), 4.83-4.76 (m, 2H, Bn CH_2), 4.63 (d, J=10.3 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.50-4.53 (m, 2H, H-16, Bn CH_b), 3.98 (d, J=6.6 Hz, 1H, H-1'), 3.90 (dd, J=11.2 Hz & 4.9 Hz, 1H, H-3), 3.60-3.53 (m, 1H, H-6_a'), 3.48-3.41 (m, 1H, H-6_b'), 3.41-3.34 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.27-3.19 (m, 2H, H-3', H-5'), 2.90 (dd, J=14.1 Hz & 3.6 Hz, 1H, H-18), 2.50 (t, J=7.6 Hz, 2H, CH_2PhOPhF), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 1H, NH CH_a), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 7H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.30 (s, 3H, H-27), 1.28-1.16 (m, 17H), 1.11 (s, 3H, H-29), 1.09-1.08 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.94 (s, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89-0.87 (m, 5H

), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.66–0.53 (m, 17H) ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₈₅H₁₂₅FN₁₁Si₂ [M+H]⁺での理論値1411.8800、測定値1411.8742であった。

【化80】



10

【0180】

3-O-(2-O-トリエチルシリル-3,4-ジ-O-ベンジル-6-デカナミド-6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-16-O-トリエチルシリル-28-O-アリル-キラ酸 (120b)

【0181】

119b (200mg、0.16mmol) 及び PPh₃ (107mg、0.41mmol) の1,4-ジオキサン (4mL) 中の攪拌溶液に、予め混合された1,4-ジオキサン (2mL) 中のギ酸 (129μL、3.4mmol) / Et₃N (456μL、3.2mmol) 及び1,4-ジオキサン (2mL) 中の Pd(OAc)₂ (18mg、0.08mmol) を室温で添加した。反応混合物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/4~1/2) により精製し、白色固体である120b (154mg、80%) を得た: R_f 0.36 (EtOAc/ヘキサン=1/2); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 7.32–7.24 (m, 6H), 7.24–7.19 (m, 4H), 5.85 (t, J=5.0 Hz, アミド NH), 5.30 (t, J=3.7 Hz, 1H, H-12), 4.86–4.80 (m, 2H, Bn CH₂), 4.66 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.54–4.49 (m, 2H, H-16, Bn CH_b), 4.03 (d, J=6.8 Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, J=11.2 Hz & 4.9 Hz, 1H, H-3), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.52–3.46 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 2H), 3.31–3.24 (m, 2H), 2.94 (dd, J=14.2 Hz & 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.31 (t, J=7.5 Hz, 1H, NHCH_a), 2.19–2.09 (m, 3H), 1.87–1.68 (m, 7H), 1.68–1.59 (m, 3H), 1.59–1.49 (m, 4H), 1.44–1.36 (m, 2H), 1.30 (s, 3H, H-27), 1.28–1.16 (m, 17H), 1.11 (s, 3H), 1.09–1.08 (m, 1H), 1.03–0.97 (m, 2H), 0.94 (s, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89–0.87 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.66–0.53 (m, 17H); BBD ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 207.4 (C-23), 182.7 (C-28), 173.3 (NHCO), 143.3 (C-13), 138.6, 137.6, 128.4, 128.2, 126.9, 121.8 (C-12), 101.1 (C-1'), 85.5, 79.5, 79.2 (C-3), 75.2 (Bn CH₂), 75.0 (Bn CH₂), 74.9, 74.8 (C-16), 73.2, 54.5, 49.0, 48.6, 46.6, 46.3, 41.3, 40.1 (C-6'), 39.5 (C-8), 38.2, 36.8 (–NHCOCH₂–), 36.1, 35.1, 34.6, 34.0, 32.6, 32., 31.8, 31.6, 30.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.4, 25.8, 24.7, 24.2, 23.2, 22.7, 20.1, 16.9, 15.5, 14.1, 10.4, 7.1, 7.

20

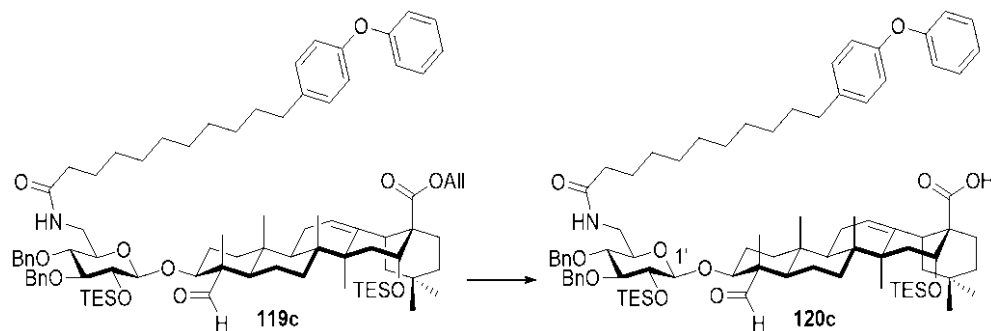
30

40

50

0, 5.1, 5.0 ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₇₂H₁₁₆NO₁₀Si₂ [M+H]⁺での理論値1210.8132、測定値1210.8108であった。

【化81】



10

【0182】

3-O- {2-O-トリエチルシリル-3, 4-ジ-O-ベンジル-6-[9-(4-フェノキシル-フェニル)ノンアナミド]-6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル}-16-O-トリエチルシリル-28 キラ酸 (120c)

【0183】

119c (224mg、0.16mmol) 及び PPh₃ (107mg、0.41mmol) の1, 4-ジオキサン (4mL) 中の攪拌溶液に、予め混合された1, 4-ジオキサン (2mL) 中のギ酸 (129μL、3.4mmol) / Et₃N (456μL、3.2mmol) 及び1, 4-ジオキサン (2mL) 中の Pd(OAc)₂ (18mg、0.08mmol) を室温で添加した。反応混合物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/4~1/2) により精製し、白色固体である120c (154mg、80%) を得た：R_f 0.36 (EtOAc/ヘキサン=1/2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, H-23), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J=7.4 Hz, 2H), 6.96 (dd, J=8.7 Hz & 1.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.89-5.80 (m, 2H, アミド NH, internal アルケニル CH), 5.32 (t, J=3.7 Hz, 1H, H-12), 4.83 (q, J=11.7 Hz, 2H, Bn CH₂), 4.67 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.57 (br. s, 1H, H-16), 4.51 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_b), 4.02 (d, J=6.8 Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, J=10.2 Hz & 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.00 (dd, J=14.2 Hz & 3.9 Hz, 1H, H-18), 2.55 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH₂ PhOPh), 2.33-2.13 (m, 3H, H-19_a, NHCOCH₂), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.75-1.52 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (br. s, 11H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.98-0.86 (m, 31H), 0.69-0.57 (m, 16H); BBD ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.5 (C-23), 182.0 (C-28), 173.2 (NHCO), 157.7, 154.8, 143.5 (C-13), 138.5, 137.5, 132.2, 129.6, 129.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.2, 126.8, 122.7, 121.7 (C-12), 118.9, 118.4, 101.0 (C-1'), 85.5 (C-3), 79.3, 79.0, 75.2 (Bn CH₂), 75.0, 75.0 (Bn CH₂), 74.9 (C-16), 73.1, 65.0 (C-6'), 54.5, 48.9, 48.8, 46.6, 46.3, 41.3, 40.4, 40.0, 39.5, 38.1,

20

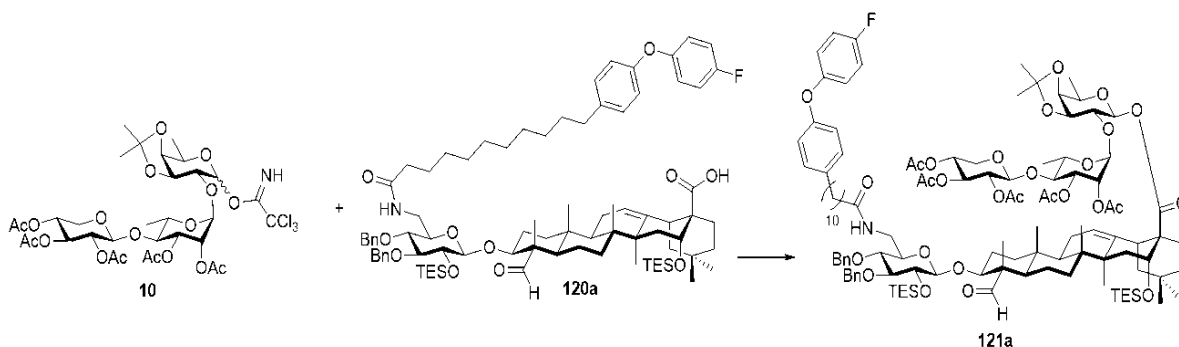
30

40

50

36.7, 36.0, 35.2, 35.1, 34.5, 33.8, 32.7, 32.3, 31.5×2, 30.5, 29.6, 29.3×2, 29.2, 29.1, 29.0, 26.3, 25.7, 24.7, 24.6, 24.2, 23.2, 20.1, 16.9, 15.5, 10.4, 7.1, 6.9, 5.0, 4.9 ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₈₃H₁₂₂NO₁₁Si₂ [M+H]⁺での理論値1364.8551、測定値1364.8567であった。

【化82】



【0184】

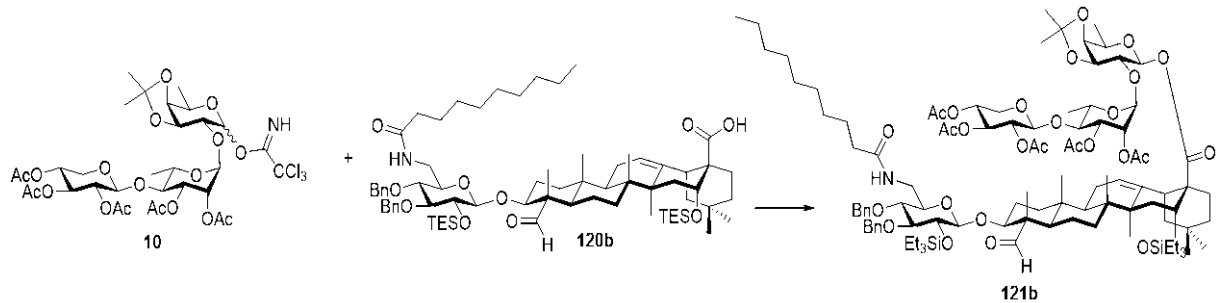
3-O-(3,4-ジ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-(11-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ウンデカナミド)-2-O-トリエチルシリル-β-D-グルコピラノシル)-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (121a)

【0185】

10 (40 mg、48 μmol)、120a (50 mg、35 μmol) 及び活性化された4 Å分子ふるい粉末の無水CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃・OEt₂ (約48%、4 μL、24 μmol) を-75℃でN₂雰囲気下で添加した。0.5時間後に反応が完了したとき、Et₃Nにより反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、5 μmろ紙でろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/5~1/2) により精製し、白色固体泡状物である121a (37 mg、50%) を得た。R_f 0.56 (EtOAc/ヘキサン=1/1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H, H-23), 7.33-7.26 (m, 6H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.86 (t, J=5.1 Hz, アミドNH), 5.41 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-1''), 5.33 (t, J=3.4 Hz, 1H, H-12), 5.25 (dd, J=3.4 Hz & 1.3 Hz, 1H, H-2''), 5.20 (dd, J=9.8 Hz & 3.5 Hz, 1H, H-3''), 5.13 (t, J=9.4 Hz, 1H, H-3'''), 4.98 (d, J=1.3 Hz, 1H, H-1'''), 4.97-4.94 (m, 1H, H-4'''), 4.88-4.82 (m, 3H, H-2''', Bn CH₂), 5.68 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_a), 4.63 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'''), 4.53 (d, J=10.4 Hz, 1H, Bn CH_b), 4.50 (br. s, 1H, H-16), 4.17 (t, J=6.0 Hz, 1H, H-3'), 4.12-4.10 (m, 1H, H-5a'''), 4.04-4.00 (m, 2H, H-1', H-4'), 3.98-3.94 (m, 1H, H-3), 3.89-3.84 (m, 1H, H-5'), 3.84-3.79 (m, 1H, H-5'''), 3.68-3.64 (m, 1H, H-2'), 3.64-3.59 (m, 2H, H-6a')

, H-4'), 3.49 (dt, $J=13.9$ Hz, & 3.8 Hz, 1H H-6_b') , 3.45-3.39 (m, 2H, H-2', H-4') , 3.36-3.24 (m, 3H, H-3', H-5', H-5_b' ' ' ') , 2.93 (dd, $J=14.2$ Hz & 3.8 Hz, 1H, H-18) , 2.56 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂PhOPhF) , 2.22 (m, 1H, H-19_a) , 2.17 (td, $J=7.5$ Hz & 3.4 Hz, 2H, -NHCOCH₂-) , 2.13 (s, 3H) , 2.06 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H) , 2.01 (s, 3H) , 1.98 (s, 3H) , 1.90-1.86 (m, 2H) , 1.86-1.82 (m, 1H) , 1.83-1.76 (m, 3H) , 1.74-1.67 (m, 4H) , 1.67-1.56 (m, 5H) , 1.52 (s, 3H, イソプロピルidne CH₃) , 1.52-1.49 (m, 1H) , 1.34 (s, 3H, H-27) , 1.33 (s, 3H, イソプロピリデン CH₃) , 1.30-1.25 (m, 24H) , 1.23-1.32 (m, 1H) , 1.19 (s, 3H, H-24) , 1.13-1.10 (m, 1H) , 1.05-1.03 (m, 1H) , 1.03-1.01 (m, 1H) , 1.01-0.96 (m, 15H, H-25, TES CH₃×4) , 0.92 (s, H, H-30) , 0.91 (s, 3H, TES CH₃) , 0.90 (s, 3H, TES CH₃) , 0.88 (s, 3H, H-29) , 0.74 (s, 3H, H-26) , 0.68-0.58 (m, 12H, TES CH₂×6) ppm; H RMS⁺ (ESI-TOF) C₁₁₅H₁₆₇FNO₂₈Si₂ [M+H]⁺での理論値2086.1223、測定値2086.1222であった。

【化83】



【0186】

3-O-(3,4-ジ-O-ベンジル-6-デカナミド-6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4))-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル(121b)

【0187】

10 (40mg、48μmol)、120b (42mg、35μmol) 及び活性化された4 Å分子ふるい粉末の無水CH₂Cl₂ (0.5mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃・OEt₂ (約48%、4μL、24μmol) を-75℃でN₂下で添加した。0.5時間後に反応が完了したとき、Et₃Nにより反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、5μmろ紙でろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/5~1/2) により精製し、白色固体泡状物である121b (37mg、50%) を得た。R_f0.56 (EtOAc/ヘキサン=1/1) ; 白色固体泡状物である121b α/β混合物を得た。

10

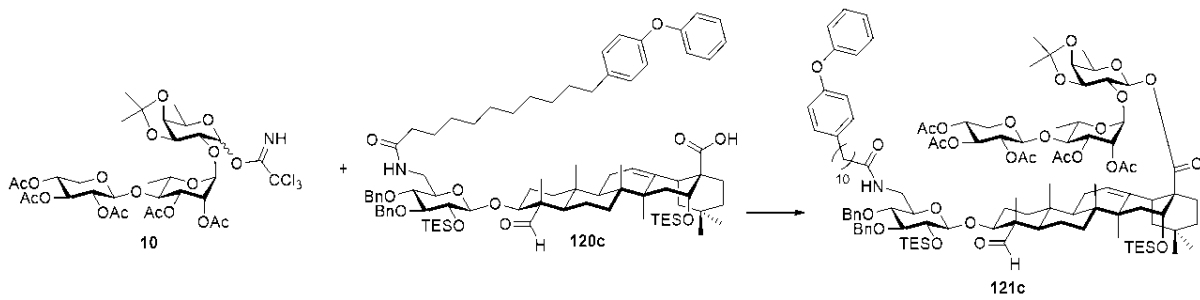
20

30

40

50

【化 8 4】



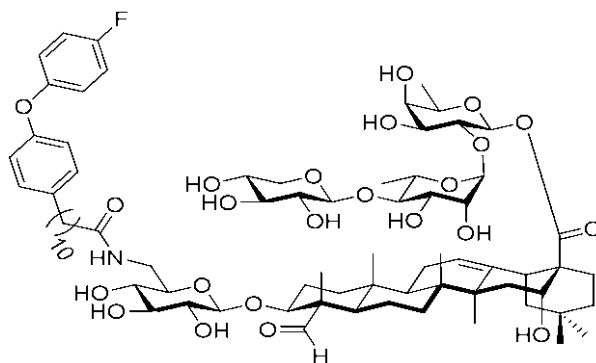
【0188】

3-O-(2-O-トリエチルシリル-3,4-ジ-O-ベンジル-6-[9-(4-フェノキシル-フェニル)ノンアナミド]-28-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-キシロピラノシル-(1→4)-2,3-ジ-O-アセチル-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-フコピラノシル)-16-O-トリエチルシリルキラ酸エステル (121c)

【0189】

10 (40 mg、48 μmol)、120c (42 mg、35 μmol) 及び活性化された 4 Å 分子ふるい粉末の無水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の攪拌懸濁液に、BF₃·OEt₂ (約 48%、4 μL、24 μmol) を -75℃ で N₂ 下で添加した。0.5 時間後に反応が完了したとき、Et₃N により反応をクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、5 μm ろ紙でろ過した。得られたろ液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=1/5~1/2) により精製し、白色固体泡状物である 121c (37 mg、50%) を得た。白色固体泡状物である R_f 0.56 (EtOAc/ヘキサン=1/1); 121c α/β 混合物を得た。

【化 8 5】



【0190】

3-O-(6-デオキシ-6-(11-(4-(4-フルオロフェノキシル)フェニル)ウンデカナミド)-β-D-グルコピラノシル)-28-O-(β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル)キラ酸エステル (122a)

【0191】

121a (32 mg、15 μmol) 及び 10% Pd(OH)₂/C (5 mg、4 μmol) の THF/MeOH=4/1 (1.5 mL) 中の懸濁液を、室温で 1 大気圧の H₂ 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を 12 時間攪拌した。粗四糖サポニンの CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、予め冷却された TFA/H₂O=4/1 (0.5 mL) を 0℃ で添加し、30 分間攪拌した。溶媒を減圧下 (<1 torr) で 0℃ で蒸発させ、高真空で室温で 1 時間乾燥した。残留物の MeOH (1 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (40 mg、300 μmol) を添加し、12 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濃縮し、HPLC

で精製し、白色固体である生成物122a (3.6 mg) を収率16%で得た (HPLC
 カラム: SUPELCO Ascentis C18 25 cm×10 mm、5 μm; 移動
 相: 20% ACN/H₂O gradient~90% ACN/H₂Oを25分間、次に9
 0% ACN/H₂Oイソクラティックを15分間; 流速: 5 mL/min): ¹H NMR
 (600 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H, H-23), 7.16 (d, J
 =8.4 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.98-6.95
 (m, 4H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.40 (d, J=1.4 H
 z, 1H, H-1'''), 5.31 (br. s, 1H, H-12), 5.29 (d,
 J=8.2 Hz, 1H, H-1'''), 4.50-4.47 (m, 2H, H-16, H
 -1'''), 4.14 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'), 3.91-3.
 89 (m, 1H, H-2'''), 3.86-3.78 (m, 5H, H-3, H-2'',
 H-3''', H-5''', H-5a'''), 3.68-3.64 (m, 2H, H
 -3'', H-5''), 3.60-3.56 (m, 1H, H-6a'), 3.56-3.
 53 (m, 2H, H-4'', H-4'''), 3.49-3.42 (m, 2H, H-5
 ', H-4'''), 3.29-3.25 (m, 3H, H-3', H-6b', H-3'
 '''), 3.23-3.16 (m, 2H, H-2''', H-5b'''), 3.0
 9-3.05 (m, 2H, H-2', H-4'), 2.45 (dd, J=13.4 Hz
 & 3.2 Hz, H-18), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H, CH₂PhOP
 hF), 2.30 (m, 1H, H-19a), 2.21 (t, J=7.6 Hz, 2H, -
 NHCOCH₂-), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H)
 , 1.80-1.71 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.64-1.
 59 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 2H) 1.49-1.44 (m, 1H),
 1.40 (s, 3H, H-27), 1.36-1.29 (m, 19H, H-6''', 炭
 素鎖 CH₂×8), 1.20 (d, J=6.5 Hz, 3H, H-6''), 1.12 (s,
 3H, H-24), 1.10-1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H, 25)
 , 0.99-0.96 (m, 1H), 0.93 (s, 3H, H-30), 0.92-0.
 89 (m, 1H), 0.87 (s, 3H, H-29), 0.77 (s, 3H, H-26)
 ; BBD ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ 209.3 (C-23), 1
 77.1 (C-28), 176.7 (アミド NHCO), 160 (d, J=240 Hz
), 156.8, 155.1, 144.9 (C-13), 139.2, 130.8, 12
 3.1 (C-12), 121.2 (d, J=8 Hz), 119.5, 117.2 (d,
 J=23 Hz), 107.0, (C-1'''), 105.0 (C-1'), 101
 .1 (C-1'''), 95.2 (C-1''), 84.0 (C-4'''), 83.4
 (C-3), 78.2 (C-3'''), 77.6 (C-3'), 76.7 (C-3'
 '), 76.1 (C-2'''), 75.6 (C-2'), 75.2 (C-5'), 7
 4.6 (C-16), 74.0 (C-2''), 73.6 (C-4''), 73.3 (C
 -4'), 72.7 (C-5''), 72.2 (C-3'''), 71.9 (C-2''
 '), 71.1 (C-4'''), 68.7 (C-5'''), 67.3 (C-5''
 '''), 56.1 (C-5), 50.0 (C-17), 48.1 (C-19, C-9),
 42.8 (C-14), 42.4 (C-18), 41.9 (C-6'), 41.1 (C-
 8), 39.6 (C-1), 37.3 (C-1), 36.8 (-NHCOCH₂-), 37
 .1 (C-10), , 36.5 (C-21), 36.2 (-CH₂PhOPhF), 33.
 6 (C-16), 3.4 (C-29), 32.9 (C-6), 32.0 (C-22), 3
 1.4 (C-20), 30.8, 30.7, 30.6, 30.4, 27.3 (C-2),
 20.2 (C-27), 26.0, 25.9 (C-2), 24.9 (C-30), 24.
 6 (C-11), 21.6, (C-7), 18.3 (C-6'''), 17.7 (C-2
 6), 16.5 (C-6''), 16.4 (C-25), 10.6 (C-24) ppm;
 HRMS⁺ (ESI-TOF) C₇₆H₁₁₂FNO₂₃Si₂Na [M+H]⁺での理論値14
 48.7501、測定値1448.7558であった。

10

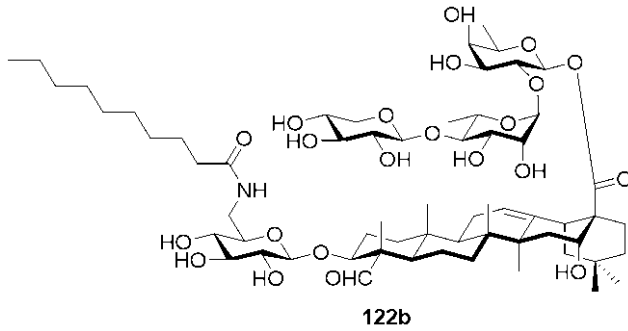
20

30

40

50

【化 8 6】



10

【0192】

3-O- {6-デカナミド-6-デオキシ-β-D-グルコピラノシル} -28-O- [β-D-キシロピラノシル-(1→4)-α-L-ラムノイラノシル-(1→2)-β-D-フコピラノシル] キラ酸エステル (122b)

【0193】

121b (28mg、15 μmol) 及び 10% Pd(OH)₂/C (5mg、4 μmol) の THF/MeOH=4/1 (1.5mL) 中の懸濁液を、室温で 1 大気圧の H₂ 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を 12 時間攪拌した。粗四糖サポニンの CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、予め冷却された TFA/H₂O=4/1 (0.5 mL) を 0℃ で添加し、30 分間攪拌した。溶媒を減圧下 (<1 torr) で 0℃ で蒸発させ、高真空で室温で 1 時間乾燥した。残留物の MeOH (1 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (40 mg、300 μmol) を添加し、12 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濃縮し、HPLC で精製し、白色固体である生成物 122b (2.3 mg) を収率 13% で得た (HPLC カラム: SUPELCO Ascentis C18 25cm×10mm、5 μm; 移動相: 20% ACN/H₂O gradient ~ 90% ACN/H₂O を 25 分間、次に 90% ACN/H₂O イソクラティックを 15 分間; 流速: 5 mL/min): ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H, H-23), 5.40 (s, 1H, H-1'''), 5.31 (br. s, 1H, H-12), 5.29 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1'''), 4.51-4.46 (m, 2H, H-16, H-1'''''), 4.15 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-1'), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 5H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.95 (d, J=14.1 Hz, 1H, H-18), 2.30 (m, 1H, H-19a), 2.21 (t, J=7.6 Hz, 2H, -NHCOCH₂-), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.35-1.29 (m, 18H), 1.20 (d, J=6.5 Hz, 3H, H-6'''), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); BBD ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ 209.4 (C-23), 177.2 (C-28), 176.7 (アミド NHCO), 144.9 (C-13), 123.1 (C-12), 106.9, (C-1'''''), 105.0 (C-1'), 101.1 (C-1'''), 95.2 (C-1''), 84.0 (C-4'''), 83.3 (C-3), 78.1 (C-3'''''), 77.6, 76.6, 76.1, 75.6, 75., 74.6 (C-16), 74.0, 73.6, 73.3, 72.7, 72.2, 71.9, 71.0, 68.7, 67.3, 56.1, 50.0, 48.1, 42.8, 42.3 (C-18), 41.8 (C-6'), 41.1, 39.6, 37.3, 37.1, 36.8 (-NHCOCH₂-), 36.5, 36.4, 33.6, 3

20

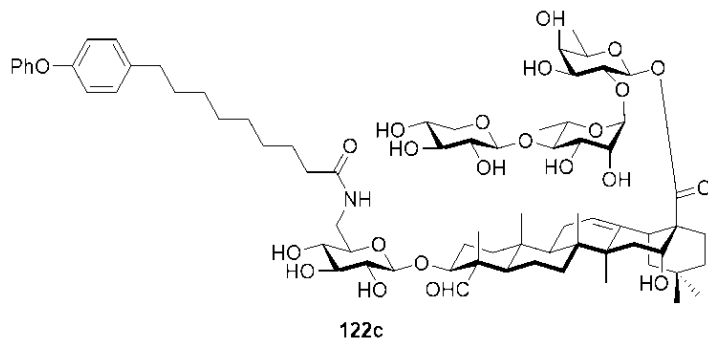
30

40

50

3.4, 33.1, 32.0, 31.3, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 27.3, 27.2, 26.0, 24.8, 24.5, 23.8, 21.6, 18.3 (C-6'''), 17.7, 16.5 (C-6''), 16.3, 14.6 (炭素鎖 末端-CH₃), 10.6 ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) C₆₃H₁₀₄NO₂₂ [M+H]⁺での理論値1226.7059、測定値1226.7059であった。

【化87】



【0194】

3-O- { [9- (4-フェノキシル-フェニル) ノンアナミド] -6-デオキシー-β-D-グルコピラノシル} -28-O- [β-D-キシロピラノシル- (1→4) -α-L-ラムノイラノシル- (1→2) -β-D-フコピラノシル] キラ酸エステル. (122c)

【0195】

121c (20 mg、15 μmol) 及び10% Pd(OH)₂/C (5 mg、4 μmol) のTHF/MeOH=4/1 (1.5 mL) 中の懸濁液を、室温で1大気圧のH₂雰囲気下で攪拌した。反応混合物を12時間攪拌した。粗四糖サポニンのCH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、予め冷却されたTFA/H₂O=4/1 (0.5 mL) を0℃で添加し、30分間攪拌した。溶媒を減圧下 (<1 torr) で0℃で蒸発させ、高真空で室温で1時間乾燥した。残留物のMeOH (1 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (40 mg、300 μmol) を添加し、12時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濃縮し、HPLCで精製し、白色固体である生成物122c (6.2 mg) を収率30%で得た (HPLCカラム: SUPELCO Ascentis C18 25 cm×10 mm、5 μm; 移動相: 20% ACN/H₂O gradient~90% ACN/H₂Oを25分間、次に90% ACN/H₂Oイソクラティックを15分間; 流速: 5 mL/min): ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H, H-23), 7.32 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.40 (br. s, 1H, H-1'''), 5.31 (br. s, 1H, H-12), 5.28 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-1''), 4.50-4.46 (m, 2H, H-16, H-1'''), 4.15 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-1'), 3.92-3.90 (m, 1H, H-2'''), 3.87-3.79 (m, 5H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H, H-6a'), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H, H-4'''), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 5H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H, H-18), 2.61 (t, J=7.8 Hz, 2H, CH₂PhOPh), 2.30 (m, 1H, H-19a), 2.21 (t, J=7.7 Hz, 2H, -NHCOCH₂-), 1.98-1.88 (m, 5H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.39-1.33 (m, 10H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 3H, H-6'''), 1.29 (s, 1H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H, H-6''), 1.13 (s, 3

H), 1.10–1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98–0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); BBD ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 209.4 (C-23), 177.2 (C-28), 176.7 (アミド NHCO), 159.3, 156.5, 155.1, 144.9 (C-13), 139.2, 130.8, 124.0, 123.1 (C-12), 120.0, 119.4, 107.0, (C-1'''), 104.9 (C-1'), 101.1 (C-1'''), 95.2 (C-1''), 84.2, 83.3 (C-3), 78.2, 77.7 (C-3'), 76.6, 76.2, 75.6, 75.3, 74.6 (C-16), 74.0, 73.6, 73.3, 72.7, 72.3, 71.9, 71.1, 68.8, 67.2, 56.1, 50.1, 48.1, 42.8, 42.4 (C-18), 41.9 (C-6'), 41.2, 39.6, 37.1, 37.3, 36.5 ($-\text{NHCOCH}_2-$), 36.5, 36.2 ($-\text{CH}_2\text{PhOPh}$), 33.6, 33.4, 32.8, 31.9, 31.3, 30.7, 30.5, 30.3, 27.3, 27.2, 26.0, 25.0, 24.6, 21.6, , 18.3 (C-6'''), 17.8, 16.5 (C-6''), 16.4, 10.6 ppm; HRMS⁺ (ESI-TOF) $\text{C}_{74}\text{H}_{110}\text{NO}_{23}$ [M+H]⁺での理論値1380.7463、測定値1380.7476であった。

【0196】

実験例Ⅰ：サポニンの免疫学的評価

【0197】

材料及び方法

【0198】

アジュバントストック

【0199】

サンプル粉末をDMSOに20mg/mLになるように溶解した。投与前に、ストックを0.5% (w/w) Tween 20で0.5 mg/mLになるように希釈し、PTFE (0.1 μm) でろ過した。PEK凍結乾燥ケーキ (1 mg/mLのPEK及び0.5 mg/mLのアジュバント) 又はOVA (100 mg) を再構成し、プラセボはPBSであった。

【0200】

動物及び接種

【0201】

NLAC台湾からC57BL/6マウスを入手した。4～8週齢のマウスに、皮下 (SC) 経路を介して100 μL でワクチン接種し、週に1回、3週間ワクチン接種した。3回目のワクチン接種の1週間後に、マウスを犠牲にし、血清及び脾細胞を採取した。

【0202】

脾細胞サンプルの準備とフローサイトメトリー分析

【0203】

脾臓組織をマウスから分離し、PPマイクロ遠心分離機のサンプル乳棒を使用して単一細胞懸濁液に処理した。脾細胞を6ウェルプレートに $2 \times 10^7 / 2\text{mL}$ で播種し、HPV16E7-ペプチドの有無にかかわらず刺激し、 CO_2 インキュベーターで2時間培養した。2時間後、細胞をタンパク質輸送阻害剤モネンシン (Invitrogen、カタログ番号00-4505-51) 及びブレフェルジン (Invitrogen、カタログ番号00-4506-51) を37°Cで4時間処理した。その後、細胞を回収し、PBSで2回洗浄し、表面CD3 (BioLegend、カタログ番号100290)、CD4 (Invitrogen、カタログ番号56-0041-82)、CD8 (Invitrogen、カタログ番号12-0081-82) を4°Cで30分間染色した。洗浄後、細胞をIC固定緩衝液 (Invitrogen、カタログ番号00-8222-49) を使用して室温で30分間固定し、次に細胞を透過化緩衝液 (Invitrogen、カタログ番号00-8333-56) で洗浄し、IFN γ 抗体 (Invitrogen、カタログ番号

10

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

【 0 2 0 7 】

【 0 2 0 9 】

脾臓組織をマウスから分離し、PPマイクロ遠心分離機のサンプル乳棒を使用して単一細胞懸濁液に処理した。脾細胞を6ウェルプレートに $2 \times 10^7 / 2 \text{ mL}$ で播種し、CO₂インキュベーターで2時間培養した。2時間後、E7-ペプチドの有無にかかわらず37℃で2時間刺激し、細胞をタンパク質輸送阻害剤モネンシン（Invitrogen、カタログ番号00-4505-51）及びブレフェルジン（Invitrogen、カタログ番号00-4506-51）を37℃で4時間処理する。その後、細胞を回収し、PBSで2回洗浄し、表面CD3（BioLegend、カタログ番号100222）、CD4（BioLegend、カタログ番号100540）、CD8（Invitrogen、カタログ番号11-0081-86）、CD44（BioLegend、カタログ番号103008）、CD62L（BioLegend、カタログ番号104412）を4℃で30分間で染色した。洗浄後、細胞をIC固定緩衝液（Invitrogen、カタログ番号00-8222-49）を使用して室温で30分間固定し、次に細胞を透過化緩衝液（Invitrogen、カタログ番号00-8333-56）、IFN γ 抗体（Invitrogen、カタログ番号48-7311-82）、IL-2抗体（Invitrogen、カタログ番号10-3021-82）を室温で30分間処理した。

50

ogen、カタログ番号25-7021-82)及びTNF α 抗体(Invitrogen、カタログ番号48-7321-82)で洗浄した。Backman Coulter Gallionsで1500万個の細胞事象を取得した。フローデータは、Kaluziaソフトウェア(ver. 1.2)を使用して分析した。個体群は、最初に前方散乱及び側方散乱を使用して生存可能な単核細胞でゲートされ、次にCD3⁺/CD4⁺又はCD3⁺/CD8⁺T細胞でゲートされた。次に、サブゲートされたCD62L⁻/CD44⁺メモリーT細胞。続いて、CD4⁺/IFN γ ⁺、CD8⁺/IFN γ ⁺、CD4⁺/IL-2⁺、CD8⁺/IL-2⁺、CD4⁺/TNF α ⁺及びCD8⁺/TNF α ⁺二重陽性細胞のいずれかにサブゲートされた。

【0210】

10

結果

【0211】

マウスワクチン接種モデルは、抗原PE-E7-K3(PEK)、並びにシュードモナス外毒素、ヒトパピローマウイルスタンパク質E7(HPV16 E7)及びKDEL3ペプチド配列からなる融合タンパク質を適用した。これらは、アジュバント効果を評価するために使用された。グループあたり5匹のマウスを3週間間隔で3回、50 μ gのサポニンとPEK(100 μ g)で免疫した。次に、陽性対照としてのサポニンとGPI-0100の免疫応答を調節する能力を、フローサイトメトリー、ELISpot、及びELISAによって分析した。

【0212】

20

特異的T細胞活性化

【0213】

3回目の投与から1週間後、マウスから脾細胞を採取し、PEK抗原を含むこれらのサポニンアジュバントがサイトカイン(IFN γ 及びIL-2)の産生に及ぼす影響をELISpotで測定した(図1)。サポニンアジュバント56、63、79は、サイトカインIFN γ の分泌を大幅に増強した。これはGPI0100の3~4倍であり、IL-2の誘導も中程度であった(図1)。

【0214】

T細胞活性化

【0215】

30

抗原特異的T細胞の活性化をフローサイトメトリーで分析した。3回目の投与から1週間後、マウスから脾細胞を採取し、Backman Coulter Gallionsで2,000万個の細胞事象を取得した。個体群は、最初にCD3⁺T細胞でゲートされ、次に前方散乱と側方散乱を使用して生存可能な単核細胞でゲートされた。続いて、CD4⁺/IFN γ ⁺(又はTNF α)二重陽性細胞又はCD8⁺/IFN γ ⁺(又はTNF α)二重陽性細胞のいずれかにサブゲートされた。

【0216】

フローサイトメトリーの結果(図2~図4)に基づくと、脂肪族鎖修飾サポニンは、GPI-0100と比較して、PEK特異的CD4⁺及びCD8⁺T細胞の活性化が弱いことを示した。末端アリール置換サポニン56、62、79は、GPI-0100よりも、PEK特異的IFN- γ 分泌CD8⁺及びTNF- α 分泌CD8⁺T細胞増殖の4~8倍の増加を誘導した。しかし、サポニンによるCD4⁺T細胞の誘導は、有意ではなかった。これらの結果は、本発明のこれらのサポニンが、主にCD8⁺T細胞免疫を媒介することを示唆した。

【0217】

40

メモリーT細胞刺激

【0218】

ナイーブ及び活性化T細胞は、個別の接着分子の発現から生じる異なる移動パターンを示すと考えられる異なる接着分子を発現することが知られている。ナイーブT細胞と活性化/メモリーT細胞の分化に関連する2つの接着分子は、CD62L(L-セレクチン)

50

とCD44（H-CAM）である。ナイーブT細胞は、高いCD62L及び低いCD44表現型を発現する一方、メモリーT細胞は、低いCD62L及び高いCD44表現型を示すことが証明された。IFN- γ 、TNF- α 、又はIL-2を発現する生存可能なCD8⁺又はCD4⁺脾細胞の頻度としてのT細胞のフローサイトメトリー分析（個々のマウス）。サイトカイン陽性が決定された。フローサイトメトリー分析により、サポニン56、62、79は、GPI-0100をワクチン接種したマウスと比較し、IFN- γ 又はTNF- α に陽性のCD8⁺T細胞の頻度が高いことが確認された（図5及び図6）。注目すべきことに、サイトカイン陽性のCD4⁺T細胞は検出されなかった。これらの結果は、56、62、79がE7抗原に対する長期的な細胞性免疫保護を提供できることを示した。

【0219】

抗体産生アッセイ

【0220】

血清PEK（E7でコーティング）特異的IgG抗体力価は、各投与後にELISAを使用して決定された。図7に示すように、PEK/GPI-0100は、C57BL/6マウスで最高レベルの抗体産生を誘導した。中でも、化合物53～56は、中程度のE7特異的抗体産生を誘導することができた。細胞性免疫と体液性免疫は相互阻害であるため、化合物がより低い抗体産生でより高い細胞傷害性T細胞免疫を誘導することは合理的であった。

【0221】

我々の化合物の免疫学的分析後のワクチン接種は、化合物46～62、64、66、77～79、83、92、95が、宿主に対する細胞性免疫を発達させるための強力なサポニンベースのアジュバントであることを示唆した。これらの特性を備えたアジュバントは、癌、細菌（結核）、ウイルス（HIV、ヘルペス）、原生動物（マラリア）などの治療用ワクチンと組み合わせに有利である。

【0222】

毒性

【0223】

急性毒性は、100 μ gから1000 μ gまでのサポニン56の用量を増やして調べた。結果は、7日間で5匹のマウス（雌のBALB/cマウス、9週間）のグループあたりの生存動物の数として示された。この試験の後、すべてのマウスは生き残り、彼らの活動と食餌行動に明らかな異常はなかった。（図8）

【表1】

表 1. サポニン56の急性毒性。

投与量(μ g)	GPI-0100	サポニン56
0	5/5	5/5
100	5/5	5/5
200	5/5	5/5
500	5/5	5/5
1000	5/5	5/5

【0224】

結果

【0225】

結果を図8に示す。これは、サポニンアジュバント56の用量を増やして投与されたマウスの体重変化の中央値の百分率がすべて5%未満であることを示している。すべての実験群の脾臓体細胞指数及び肝臓体細胞指数は、対照群と比較して、変化がなかった。これらのデータは、サポニン56がワクチンアジュバントとして強力に安全な候補であることを示唆している。

【0226】

10

20

30

40

50

実験例ⅠⅠ：OVAペプチドワクチンによる腫瘍チャレンジ

【0227】

材料及び方法

【0228】

アジュバントストック

【0229】

サンプル粉末をDMSOに20mg/mLになるように溶解した。

【0230】

動物及び接種

【0231】

NLAC台湾から6～8週齢の雌のC57BL/6マウスを入手した。マウスに、PBS中の200μLの 1.5×10^6 E. G7-OVA (OVA発現EL4リンパ腫)細胞で皮下注射した。腫瘍体積は、キャリパーを使用して定期的に測定され、次の式によって計算された：

【数1】

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = (\text{長径}) \times (\text{短径})^2 \times 0.52$$

平均腫瘍体積が約100mm³に達したとき(7日目)、50μgの化合物56、ミョウバン、Qs-21及びGPI0100を含む又は含まないPBS中の100μgのOVA 100μLを腫瘍の周りに皮下注射した。PBS(200μL)をコントロールとして使用した。

【0232】

結果

【0233】

抗腫瘍効果を評価するために、マウスワクチン接種モデルに抗原OVAを適用した。グループあたり5匹のマウスを3週間間隔で2回、50μgのサポニンと100μgのOVAで免疫した。化合物56の評価、及び陽性対照群(ミョウバン、Qs-21及びGPI-0100)の抗腫瘍効果をノギスで分析した。

【0234】

抗腫瘍効果

【0235】

E. G7-OVA担癌マウスは、7、14日目に2回異なる製剤を皮内にワクチン接種しており、対照群(PBS)と比較した場合、OVA、OVA+Alumで治療されたマウスは、最初はわずかな腫瘍増殖抑制を示したが、治療は十分に効果的ではなく、急速な腫瘍の成長は後で再開した。これに対して、OVA+化合物56、OVA+Qs-21及びOVA+GPI0100で治療されたマウスでは、有意な腫瘍増殖抑制効果を示す。さらに、OVA+化合物56は生存率が最も高かった(図9)。

【0236】

実験例ⅠⅠⅠ：OVAペプチドワクチンによるインフルエンザチャレンジ。

【0237】

材料及び方法

【0238】

アジュバントストック

【0239】

サンプル粉末をDMSOに20mg/mLになるように溶解した。

【0240】

動物及び接種

【0241】

6～8週齢の雌のC57BL/6マウスのいずれにも、100μLのワクチンで皮下注

10

20

30

40

50

射すること、又は30 µlのワクチンでの鼻腔内経路投与により、免疫した。すべてのワクチン液は新たに調製し、0.5% Tween 20 + PBSで希釈した。皮下注射に使用されたワクチンには、免疫原NP₃₆₆₋₃₇₄/NP₃₁₁₋₃₂₅ペプチドが単独で、又は化合物56 (50 µg) と組み合わせて含まれていた。ワクチンは、鼻腔内経路に使用され、免疫原が単独で、又は化合物56 (30 µg) とともに含まれていた。2回のワクチン接種後、マウスに、110プラーク形成単位 (PFU) の生PR8ウイルスをイントロナサルで感染させた。

【0242】

結果

【0243】

マウスワクチン接種モデルを抗原OVAとともに適用し、抗インフルエンザの有効性を評価した。グループあたり5匹のマウスを化合物56及びNP_{I/II}で2回免疫した。2回のワクチン接種後、マウスに110プラーク形成単位 (PFU) の生PR8ウイルスをイントロナサルで感染させた。NP_I及びNP_{II} (NP_{I/II}) ペプチドのみで免疫化されたマウスと比較して、NP_{I/II}及び化合物56で免疫化されたマウスは、PR8感染後の生存率が高かった (図10)。

【0244】

実験例IV: SARS-CoV-2抗原と化合物56免疫アジュバントとの組み合わせの免疫学的評価

【0245】

材料及び方法

【0246】

アジュバントストック

【0247】

サンプル粉末をDMSOに20 mg/mLになるように溶解した。投与前に、ストックを0.5% (w/w) Tween 20で0.5 mg/mLになるように希釈し、PTFE (0.1 µm) でろ過した。

【0248】

動物及び接種

【0249】

6~8週齢の雌のC57BL/6マウスに、SARS-CoV-2スパイクタンパク質とミョウバン又は化合物56とを皮下 (S.C.) 経路でワクチン接種し、6週間間隔で3回投与した。IgGレベルを測定するために、各免疫化の10日間後にマウスの尾動脈から採血した。

【0250】

ELISA

【0251】

各グループにおけるSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する特定の血清IgGのレベルは、ホウ酸緩衝液生理食塩水 (BBS; 100 mM NaCl, 50 mM ホウ酸, 1.2 mM Na₂B₄O₇, pH 8.2) 中のSARS-CoV-2 スパイク RBD Hisタンパク質 (0.5 µg/ウェル) でコーティングされたMaxisorpマイクロタイタープレート (NUNC International, Roskilde, デンマーク) を使用するELISAにより、4℃で一晩で測定した。プレートをブロッキング緩衝液 (PBS中の5%ミルク) で37℃で少なくとも1時間ブロックし、次にPBS + 0.05% Tween 20で洗浄した。血清サンプルの連続5倍希釈液をプレートに加えた。1時間後、プレートをPBS + 0.05% Tween 20で洗浄した。1% BSA-PBSで1:3000に希釈した過酸化物質標識ヤギ抗マウスIgG (Invitrogen、カタログ番号81-6520) を1時間添加した。プレートをPBS + 0.05% Tween 20で洗浄し、TMBクロモゲン溶液 (Invitrogen、カタログ番号00-2023) で15分間発色させた後、停止溶液 (0.2 NのH₂SO₄) で処理し

10

20

30

40

50

た。450nmでの吸光度を記録した。

【0252】

結果

【0253】

マウスワクチン接種モデルに、抗原SARS-CoV-2 スパイク RBD ヒスタパク質を適用し、抗COVID19の有効性を評価した。マウスは、以下の3つのグループに分けた：化合物56 (50 μg)、SARS-CoV-2 (2 μg) + 化合物56 (50 μg)、SARS-CoV-2 (10 μg) + ミヨウバン (10 μg)

【0254】

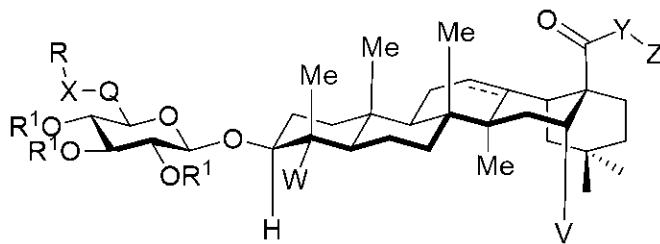
抗体産生アッセイ

【0255】

血清SARS-CoV-2 特異性IgG抗体力価は、各投与後にELISAを使用して決定された。図11に示すように、SARS-CoV-2 + 化合物56のグループは、C57BL/6マウスで最高レベルの抗体産生を誘導した。中でも、SARS-CoV-2 / 化合物56グループは、20%だけの抗原で、抗体力価の1000倍の増加を示している。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式(I)で表されるサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩。

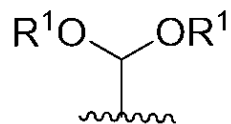


(I)

(ここで、

は、単結合又は二重結合であり、

Wは、メチル基(Me)、-CHO、



、-CH₂OH、又は-CH₃であり、

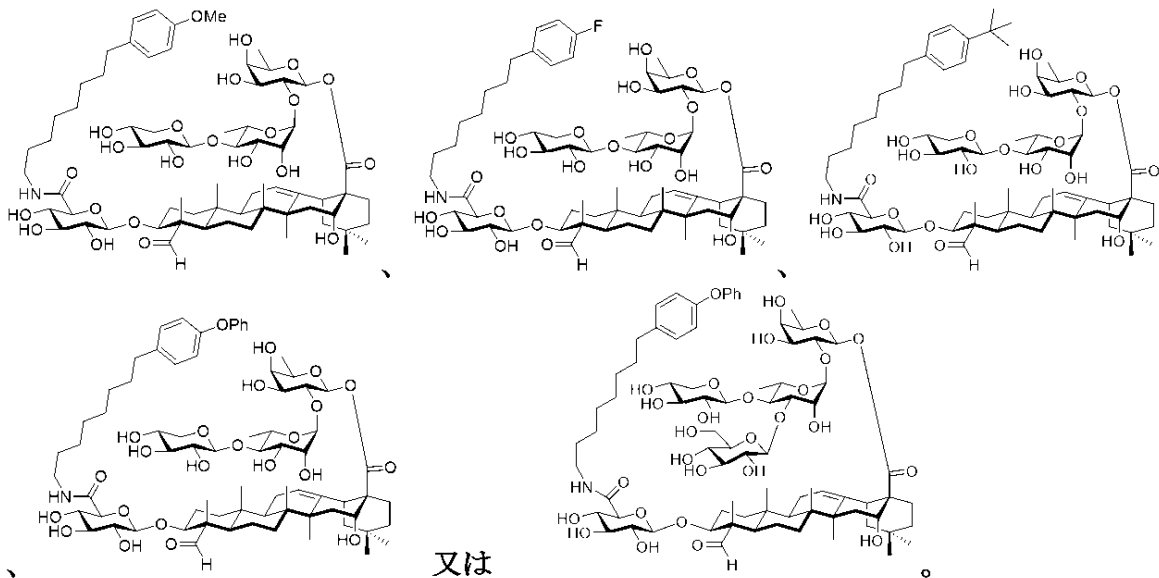
Vは、H又はOHであり、

Yは、CH₂、-O-、-S-、-NR-、又は-NH-であり、

Qは、CH₂、C=O、C=N-OH、又はC=N-OMeであり、

Xは、CH₂、-O-、-NR-、-NH-(C=O)-、-S-、又はO-(C=O)-であり、

Rは、環状又は非環状のものであって、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、アリール脂肪族、環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アルキルオキシ脂肪族、及びアリールオキシ脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された部分ものであるか、又はC₁~C₁₈脂肪族、5~10員アリール脂肪族、独立に窒素、酸素又は硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール脂肪族、並びに独立に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる1~2個のヘテロ原子を有する4~7



10

〔９〕抗原と、前記〔１〕に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩とを含む、ワクチン組成物。

20

〔１０〕付加のアジュバントをさらに含む、前記〔９〕のワクチン組成物。

〔１１〕薬学的に許容される担体又は希釈剤をさらに含む、前記〔９〕のワクチン組成物。

〔１２〕前記抗原は、細菌性抗原、ウイルス関連抗原及び腫瘍関連抗原からなる群から選ばれる、前記〔９〕のワクチン組成物。

〔１３〕前記細菌性抗原は、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、パラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*)、気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、ボレリアブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferis*)、ボレリア属 (*Borrelia* spp.)、クラミジアトラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、クラミジア肺炎 (*Chlamydia pneumoniae*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、マイコプラズマニューモニアエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、連鎖球菌属 (*Streptococcus* spp.)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*)、エンテロコッカスフェカリス (*Enterococcus faecalis*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、ナイセリア淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、サルモネラ属 (*Salmonella* spp.)、腸チフス菌 (*Salmonella typhi*)、コレラ菌 (*Vibrio cholera*)、ペスト菌 (*Pasteurella pestis*)、カンピロバクター属 (*Campylobacter* spp.)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、クロストリジウム属 (*Clostridium* spp.)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、コリネバクテリウムジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium* spp.)、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、トレポネーマ属 (*Treponema* spp.)、レプトスピラ属 (*Lepto*

30

40

50

s p r i a s p p .) 、 軟性下痢菌 (H e m o p h i l u s d u c r e y i) 、 ヘモフイルスインフルエンザ (H e m o p h i l u s i n f l u e n z a) 、 大腸菌 (E s c h e r i c h i a c o l i) 、 赤痢菌属 (S h i g e l l a s p p .) 、 エールリヒア属 (E r l i c h i a s p p .) 、 リケッチア属 (R i c k e t t s i a s p p .) 及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる細菌に関連する抗原である、前記〔12〕に記載のワクチン組成物。

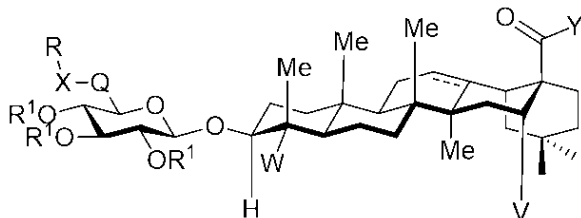
〔14〕前記ウイルス関連抗原は、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、エプスタインバーウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (v a r i c e l l e z o s t e r v i r u s) 、 ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、 α ウイルス、フラビウイルス、ブンヤウイルス、狂犬病ウイルス、アレナウイルス、フィロウイルス、HIV1、HIV2、HTLV-1、HTLV-II、FeLV、ウシLV、FeIV、イヌジステンパーウイルス、イヌ感染性肝炎ウイルス、ネコカリシウイルス、ネコ鼻気管炎ウイルス、TGEウイルス、口蹄疫ウイルス、コロナウイルス、デング熱ウイルス、ファビウイルス及びそれらの組み合わせでからなる群から選ばれるウイルスに関連する抗原である、前記〔12〕に記載のワクチン組成物。

〔15〕前記腫瘍関連抗原は、殺された腫瘍細胞及びその溶解物 (l y s a t e) 、 M A G E - 1 、 M A G E - 3 及びそれらのペプチド断片、ヒト絨毛性ゴナドトロピン及びそのペプチド断片、癌胎児性抗原及びそのペプチド断片、 α フェトプロテイン及びそのペプチド断片、膀胱癌胎児性抗原及びそのペプチド断片、前立腺特異的抗原及びそのペプチド断片、MUC-1及びそのペプチド断片、CA125、CA15-3、CA19-9、CA549、CA195及びそれらのペプチド断片、前立腺特異的膜抗原及びそのペプチド断片、扁平上皮癌抗原及びそのペプチド断片、卵巣ガン抗原及びそのペプチド断片、膀胱ガン関連抗原及びそのペプチド断片、Her1/neu及びそのペプチド断片、gp-100及びそのペプチド断片、変異型K-rasタンパク質及びそのペプチド断片、変異型p53及びそのペプチド断片、短縮型上皮成長因子受容体、キメラタンパク質p210^{BCR-ABL}、STn、Tn、Lewis^x、Lewis^y、TF、GM1、GM2、GD2、GD3、Gb3、KH-1、Globo-H、SSEA-4、並びにそれらの混合物からなる群から選ばれる抗原である、前記〔12〕に記載のワクチン組成物。

〔16〕1種以上の前記〔1〕に記載のサポニン共役体又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

〔17〕薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、前記〔16〕に記載の医薬組成物。

〔18〕式 (I I) で表されるのサポニン共役体中間体又はその薬学的に許容される塩。



(I I) 、

〔ここで、

は、単結合又は二重結合であり、

Wは、メチル基 (M e) 、 - C H O 、

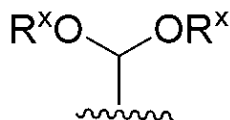
10

20

30

40

50



、 $-\text{CH}_2\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、又は CH_2OR^x であり、

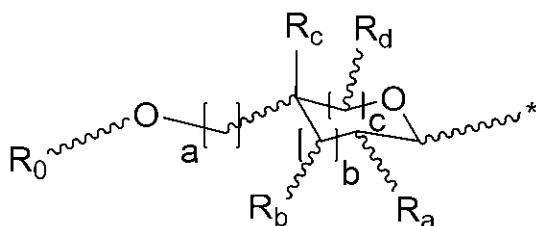
V は、水素又は $-\text{OR}^1$ であり、

Y は、 CH_2 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{NH}-$ であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

Q は、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、又は $\text{C}=\text{N}-\text{OMe}$ であり、

X は、 CH_2 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$ 、 CH_2 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、又は $-\text{NH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$ であり、

R^1 は、独立に、水素であるか、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であるか、又は下記構造を有する炭水化物である。



(ここで、

a 、 b 、及び c は、各出現において独立に、 0 又は 1 であり、

R_0 は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各出現において独立に、水素、ハロゲン、 OH 、 OR 、 OR^x であり、 R^x は、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R は、環状又は非環状のものであって、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、アリール脂肪族、環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、アルキルオキシ脂肪族及びアリールオキシ脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された部分、又は $\text{C}_{11} \sim \text{C}_{18}$ 脂肪族、 $5 \sim 10$ 員アリール脂肪族、独立に窒素、酸素又は硫黄から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール脂肪族、並びに独立に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる $1 \sim 2$ 個のヘテロ原子を有する $4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル脂肪族からなる群から選ばれる任意に置換された部分である。)]

〔19〕式(III)の結構で示される化合物と、式(IV)の結構で示される化合物又はその薬学的に許容される塩とを反応させて得られる、前記〔18〕に記載の式(II)のサポニン共役体中間体又はその薬学的に許容される塩。

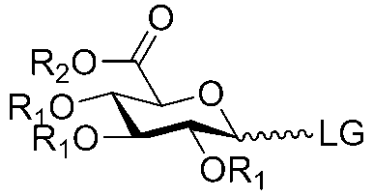
10

20

30

40

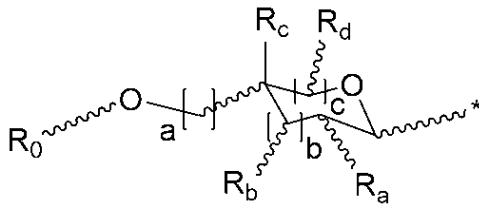
50



(III)

[ここで、

R_1 は、独立に、水素であるか、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であるか、又は下記構造を有する炭水化物である。



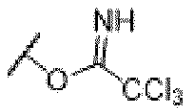
(ここで、

a 、 b 、及び c は、各出現において独立に、0 又は 1 であり、

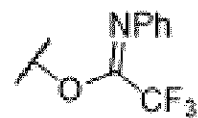
R_0 は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各出現において独立に、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^xであり、 R^x は、各出現において独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

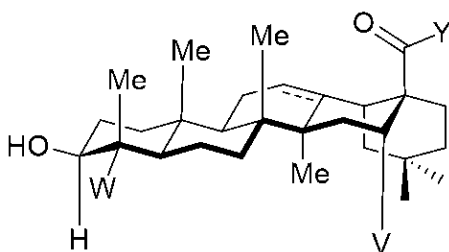
LG は、脱離基、



又は



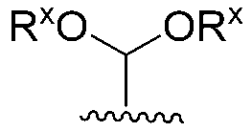
である。)]



(IV)

[ここで、

は、単結合又は二重結合であり、
 Wは、メチル基 (Me)、 $-CHO$ 、



10

、 $-CH_2OR$ 、又は $-C(O)R$ であり、

Vは、水素又は $-OR^1$ であり、

Yは、 CH_2 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基であり、

R、 R^x 又は R^1 は、独立に、水素であるか、又はアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選ばれる酸素保護基である。]

20

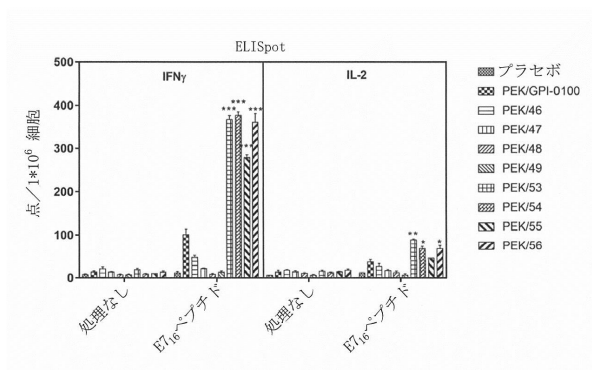
30

40

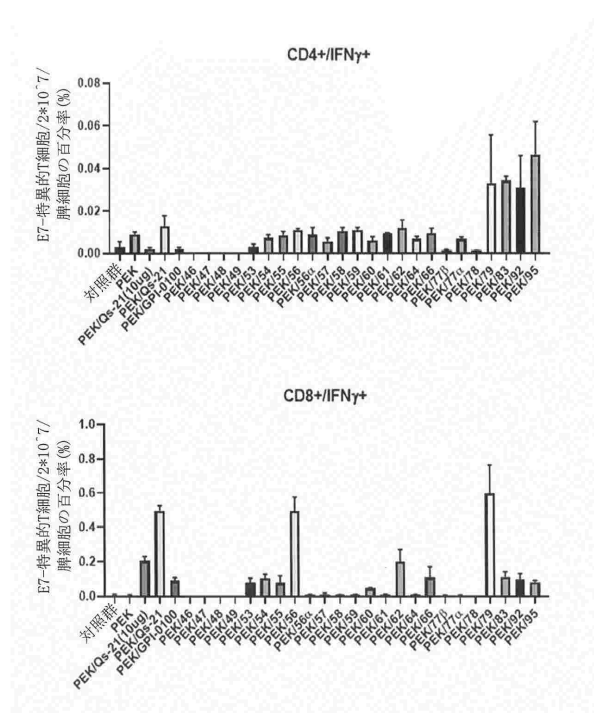
50

【図面】

【図 1】



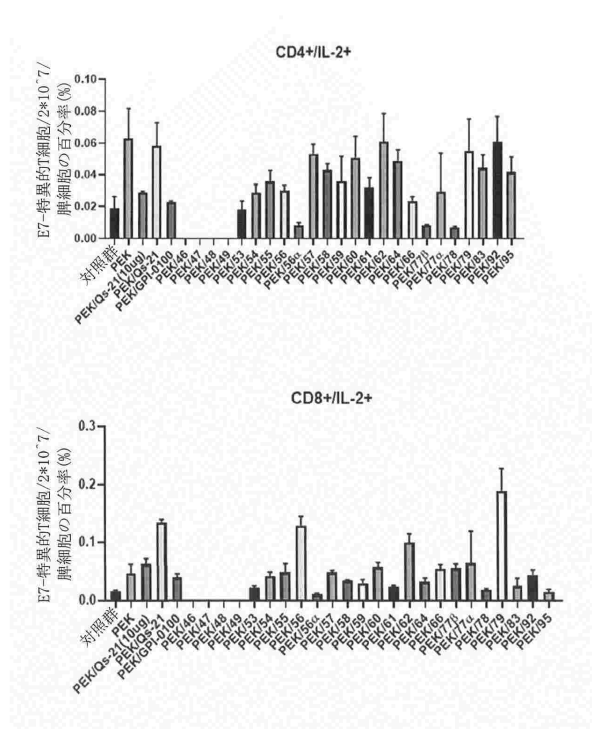
【図 2】



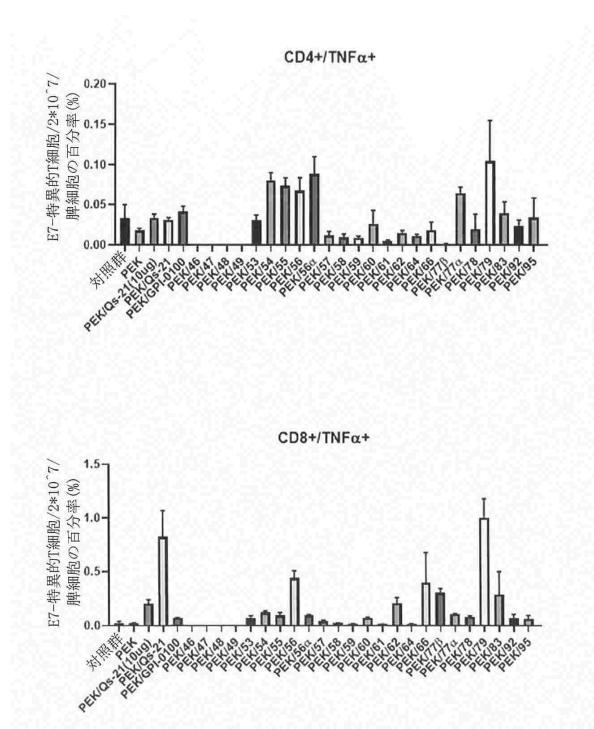
10

20

【図 3】



【図 4】

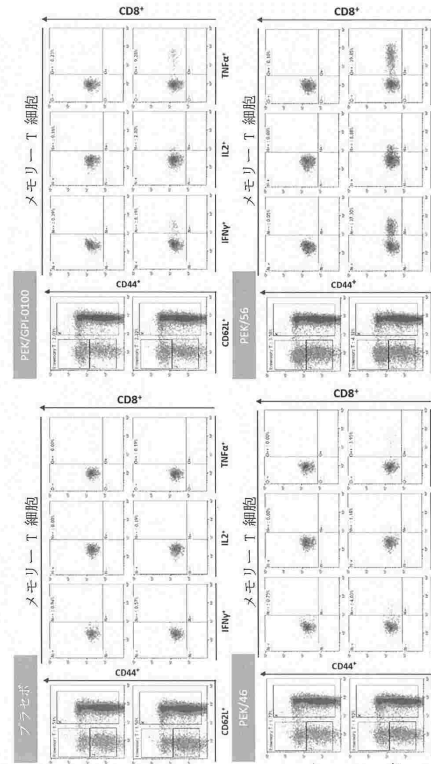


30

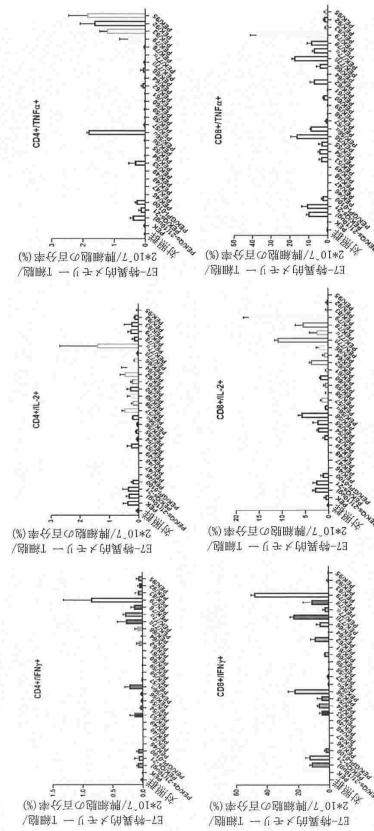
40

50

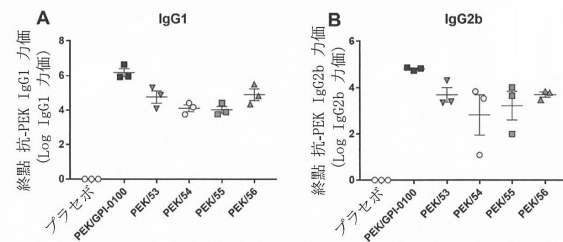
【図 5】



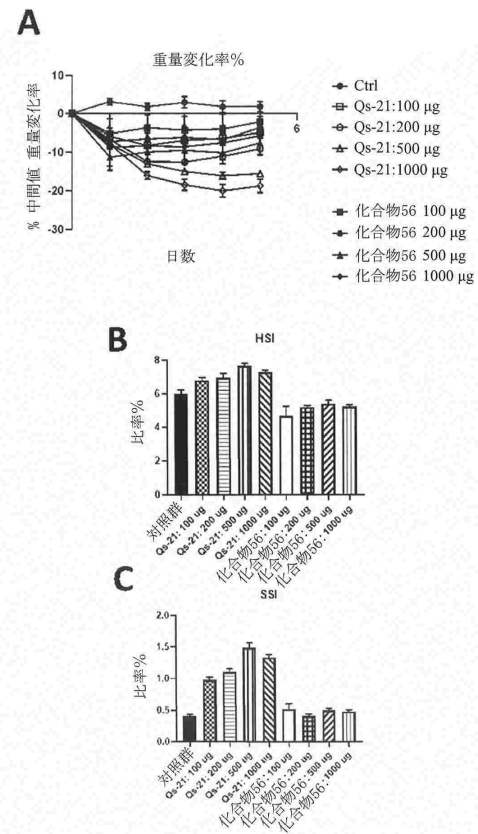
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

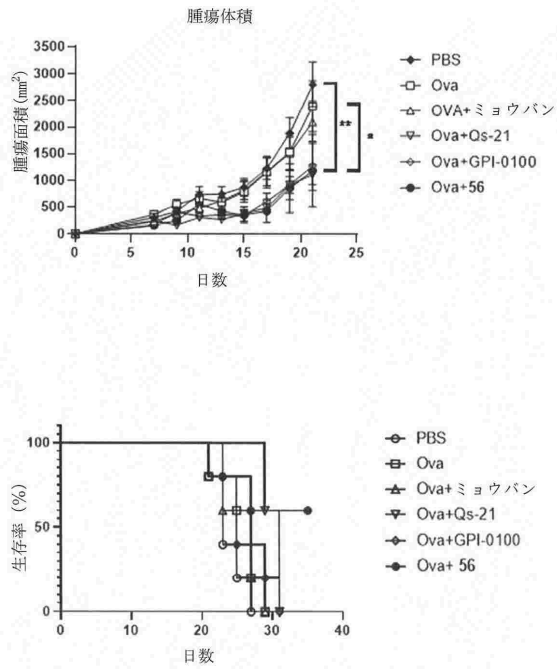
20

30

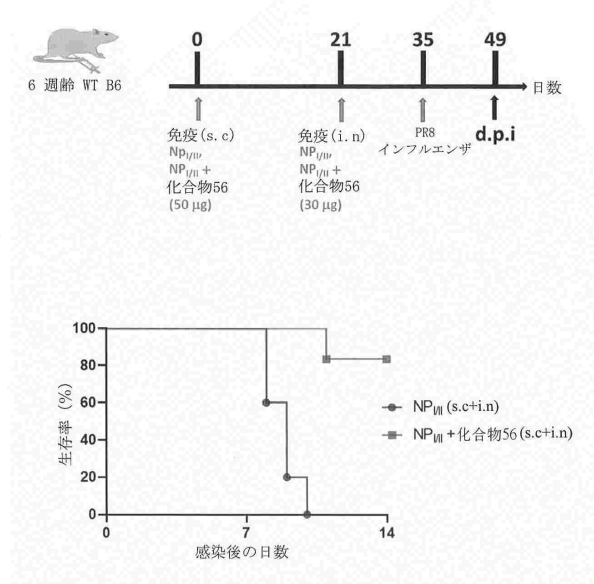
40

50

【図 9】



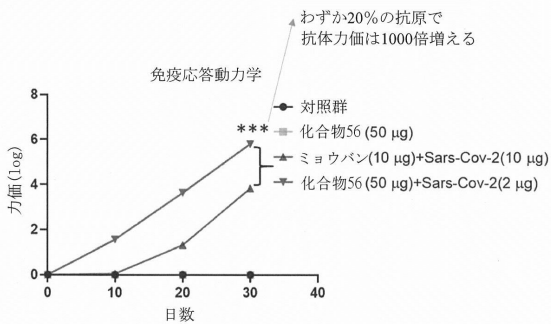
【図 10】



10

20

【図 11】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/704
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 梁 碧恵

台湾 1 0 6 1 7 台北市羅斯福路 4 段 1 号

(72)発明者 ▲頼▼ 彦勳

台湾 1 0 6 1 7 台北市羅斯福路 4 段 1 号

(72)発明者 張 竣凱

台湾 1 0 6 1 7 台北市羅斯福路 4 段 1 号

(72)発明者 ▲チョウ▼ 志威

台湾 1 0 6 1 7 台北市羅斯福路 4 段 1 号

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 2 3 2 9 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 2 1 4 2 (WO, A 1)
 中国特許出願公開第 1 0 5 1 1 1 2 7 2 (CN, A)
 Phytochemistry, 1999年, 52, 715-722
 J. Nat. Prod., 2011年, 74, 477-482
 Liebigs Ann. Chem., 1979年, 2028-2035
 Chinese Chemical Letters, 2008年, 19, 190-192
 J. Am. Chem. Soc., 2005年, 127, 3256-3257
 J. Am. Chem. Soc., 2006年, 128, 11906-11915
 Chem. Eur. J., 2010年, 16, 1871-1882
 J. Org. Chem., 2013年, 78, 11525-11534
 J. Org. Chem., 2016年, 81, 9560-9566

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 J

C 0 7 H

A 6 1 P

A 6 1 K 3 9 /

A 6 1 K 3 1 /

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)