

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4773336号  
(P4773336)

(45) 発行日 平成23年9月14日(2011.9.14)

(24) 登録日 平成23年7月1日(2011.7.1)

(51) Int.Cl.

C07H 15/04 (2006.01)

F 1

C07H 15/04 CSPA  
C07H 15/04 CSPD

請求項の数 8 (全 114 頁)

(21) 出願番号 特願2006-503710 (P2006-503710)  
 (86) (22) 出願日 平成16年2月18日 (2004.2.18)  
 (65) 公表番号 特表2006-518394 (P2006-518394A)  
 (43) 公表日 平成18年8月10日 (2006.8.10)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2004/004921  
 (87) 國際公開番号 WO2004/074303  
 (87) 國際公開日 平成16年9月2日 (2004.9.2)  
 審査請求日 平成19年2月19日 (2007.2.19)  
 (31) 優先権主張番号 60/448,839  
 (32) 優先日 平成15年2月20日 (2003.2.20)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 506137147  
 エーザイ・アール・アンド・ティー・マネジメント株式会社  
 東京都文京区小石川四丁目6番10号  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 フアン, ルリン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01  
 845-5025, ノース アンドーバー,  
 キングストン ストリート 108

最終頁に続く

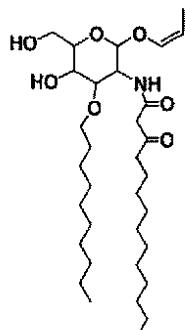
(54) 【発明の名称】 LPSアンタゴニストB1287およびその立体異性体の調製のための試薬および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式：

【化5】



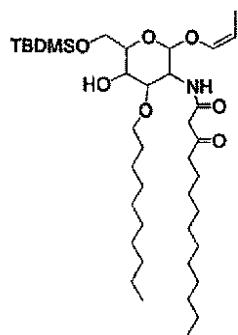
10

を有する、化合物。

【請求項2】

以下の構造式：

【化6】



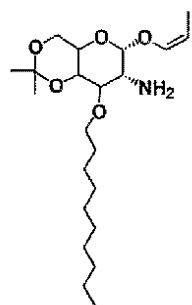
10

を有する、化合物。

【請求項3】

以下の構造式：

【化7】



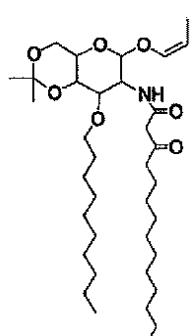
20

を有する、化合物。

【請求項4】

以下の構造式：

【化8】



30

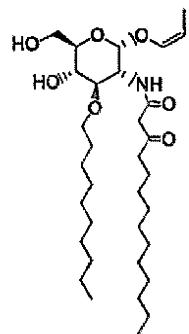
を有する、化合物。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物であって、ここで、以下の構造式：

40

【化14】



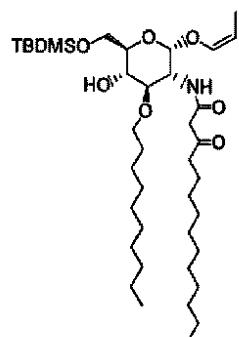
10

を有する、化合物。

【請求項6】

請求項2に記載の化合物であって、ここで、以下の構造式：

【化15】



20

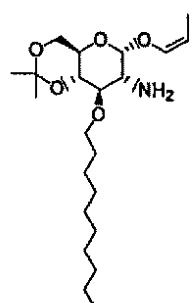
を有する、化合物。

【請求項7】

請求項3に記載の化合物であって、ここで、以下の構造式：

【化16】

30



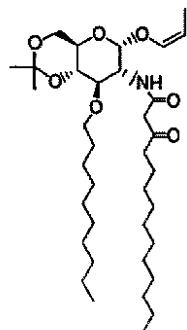
を有する、化合物。

【請求項8】

請求項4に記載の化合物であって、ここで、以下の構造式：

40

## 【化17】



10

を有する、化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## (優先権主張)

本願は、2003年2月20日に出願された米国仮出願番号 60/448,839に  
対して優先権を主張し、本願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

## 【背景技術】

## 【0002】

20

## (発明の背景)

米国におけるグラム陰性細菌の発生率は、1年あたりおよそ100,000症例～300,000症例であると見積もられており、30%～60%の死亡率を有する。抗生物質は、この疾患のための主要な化学療法として一般的に使用されている；しかし、これらの殺菌作用は、細菌の崩壊およびエンドトキシン（すなわち、細菌外膜のリポ多糖（LPS）部分）の付随的放出を生じ得る。この遊離されたLPSは、哺乳動物中で、多くの病態生理学的な事象（一まとめにして、グラム陰性内毒素血症または敗血症症候群と呼ばれている）を誘導する。これらとしては、熱、全身性の炎症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）、低血圧、急性腎不全、急性呼吸促進症候群（ARDS）、肝細胞破壊及び心不全が挙げられる。

30

## 【0003】

グラム陰性細菌により引き起こされた感染に関して、敗血症は、細菌の毒素構成因子に  
関連することが以前に確立されている。具体的には、十分に記載された細菌毒素に、エンドトキシンまたはグラム陰性細菌の細胞壁の構造であるリポ多糖（LPS）である。これらの分子は、全てのグラム陰性細菌の外膜に遍在する糖脂質である。このLPS分子のほとんどの化学構造は、複雑で多様であるが、共通の特徴は、LPSのリピドA領域であり（Rietschelら、in the Handbook of Endotoxins, 1:187～214、R.A. ProctorおよびE.Th.Rietschel, Elsevier, Amsterdam編（1984））；生物学的系におけるリピドAの認識は、全てではなくとも多くの敗血症の病態生理学的变化を開始する。リピドAの構造は、全ての型のグラム陰性生物の間で高く保存されているので、共通の病態生理学的变化は、グラム陰性敗血症を特徴付ける。グラム陽性菌および真菌の特徴的な細胞壁物質は、類似のカスケードの事象を誘発すると一般的に考えられているが、関連するこれらの構造は、グラム陰性エンドトキシンほど十分には研究されていない。

40

## 【0004】

エンドトキシンは、敗血症ショックを開始するが、組織に対する直接的な毒性の効果は、ほとんどまたは全くない；代わりに、エンドトキシンは、サイトカイン（例えば、腫瘍壞死因子（TNF）、インターロイキン-1、インターロイキン-6、およびインターロイキン-8）ならびに他の生物学的メディエーター（例えば、一酸化窒素）ならびに一連の二次メディエーター（例えば、プロスタグランジン、ロイコトリエン、インターフェロ

50

ン、血小板活性化因子、エンドルフィンおよびコロニー刺激因子)の放出のカスケードをもたらす免疫生物学的応答を誘発する。

【0005】

エンドトキシン関連の疾患に対する治療法は、一般的に、炎症性の応答の制御に向けられている。このような治療法としては、コルチコステロイド(corticosteroid)処置(これは、エンドトキシン媒介性細胞膜損傷を改善し、そして特定の生物学的メディエーターの産生を減少させることが提案されている)；細菌LPSを中和するために設計された抗体の投与；低血圧を抑制するための薬剤を用いた処置または敗血症症候群と関連する低血圧の影響を明らかに妨害するナロキサンを用いた処置；およびシクロオキシゲナーゼを阻害し、それゆえに特定の二次メディエーター(例えば、プロスタグランジンおよびトロンボキサン)の産生を減少させるといわれている非ステロイド系抗炎症薬物を用いた処置が挙げられる。

【0006】

しかし、今まで、これらの治療法のうち、敗血症および敗血症ショック症候群に起因する罹患率および死亡率の有意に減少させたものはない。従って、この障害を積極的に処置するための薬剤の必要性が、長い間感じられている。

【0007】

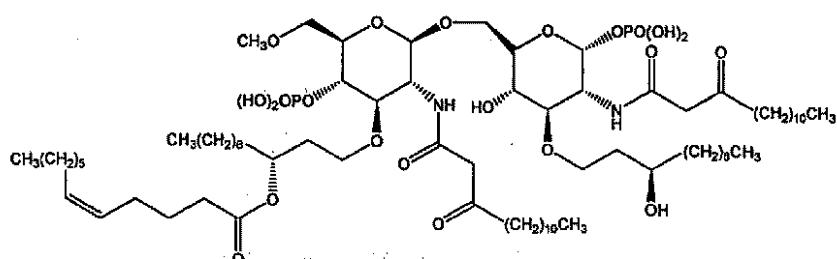
特定のリポ二糖は、Machersら、英国特許第2,179,945号、Meyersら、英国特許第2,220,211号、Shibalaら、欧州特許第172,581号、Andersonら、米国特許第4,495,346号、およびShibalaら、米国特許第5,066,794号に開示されている。

【0008】

Christら、「Anti-Endotoxin Compounds」、1992年8月25日に出願された米国特許第5,530,113号(その内容が参考として含まれる)はまた、特定の二糖類化合物(例えば、内毒素血症の処置に有用な、以下に示されるB531)を開示する。

【0009】

【化96】



B531

薬理学的選択性、効力が高められ、そして作用持続性が増強されたリポ二糖は、米国特許第5,935,938号に開示された。その全内容は、本明細書中に参考として援用される。特に、リポ二糖B1287は、同種のいくつかよりも、すぐれた薬理学的側面を有するものとして同定された。従って、リポ二糖B1287は、LPS媒介性障害の処置のための大きな期待を示す。

【0010】

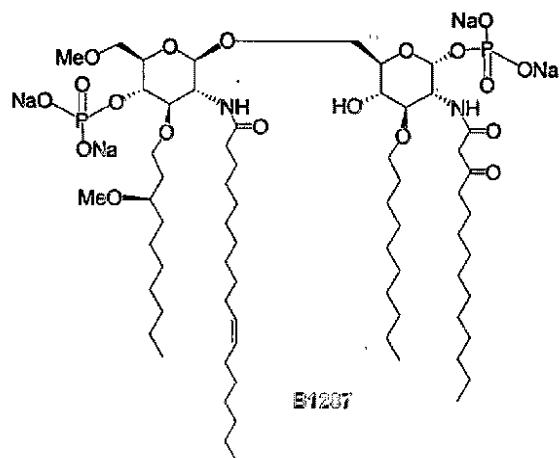
10

20

30

40

## 【化97】



10

しかし、B1287の調製のための現存する方法は、代表的には、>36の合成工程を伴い、従って、産業的利用性に十分には適していない。特に、米国特許第5,935,938号に開示されるB1287を調製するための合成アプローチは、長ったらしく危険であり（例えば、アジド化学を必要とする）、従って、大規模な合成には不適当である。

## 【0011】

明らかに、リピドAの種々のアナログ、特に、B1287およびその立体異性体（これらの化合物は、エンドトキシン曝露（敗血症（sepsis）、敗血症（septicemia）、内毒素血症、種々の形態の敗血症ショックおよび関連する障害を含む）の、新規なリポ多糖アナログを用いた予防的処置および積極的な処置に有用である）入手するための効果的でかつ高収率の合成方法論を開発する必要性が依然としてある。

20

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

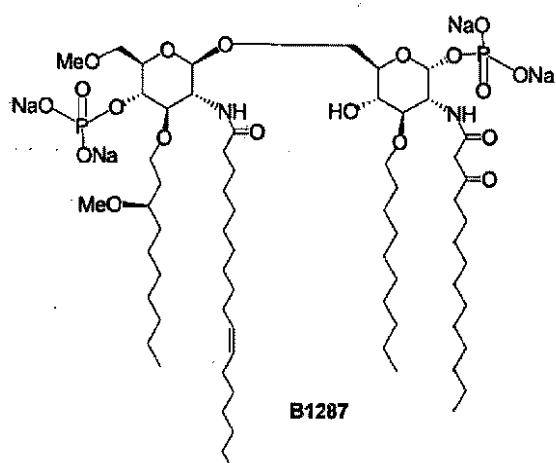
## (発明の要旨)

一つの局面では、本発明は、以下の構造：

## 【0013】

30

## 【化98】



40

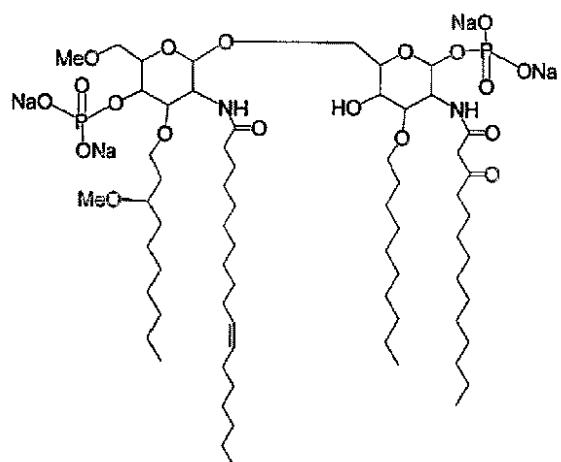
を有するLPSアンタゴニストB1287を合成するための方法を提供する。

## 【0014】

別の局面では、本発明は、LPSアンタゴニストB1287の任意の立体異性体を合成するための方法を包含する。従って、以下の構造：

## 【0015】

【化99】



10

を有する化合物を調製するための方法が、本明細書中で提供される。

【0016】

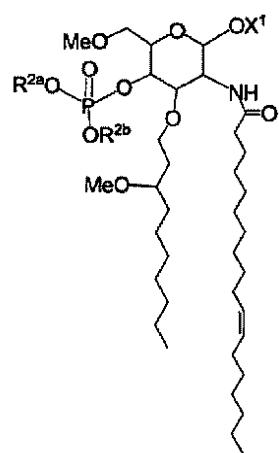
特定の実施形態では、本発明に係る方法は、以下の工程：

(d) 以下の構造：

【0017】

【化100】

20



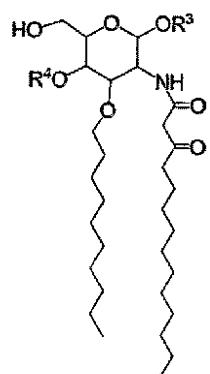
30

を有する単糖類（ここで、 $O X^1$  は、グリコシル化を達成するために適切な脱離基を表し；そして、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）のグリコシル化を、適切な条件下で、以下の構造：

【0018】

40

## 【化101】



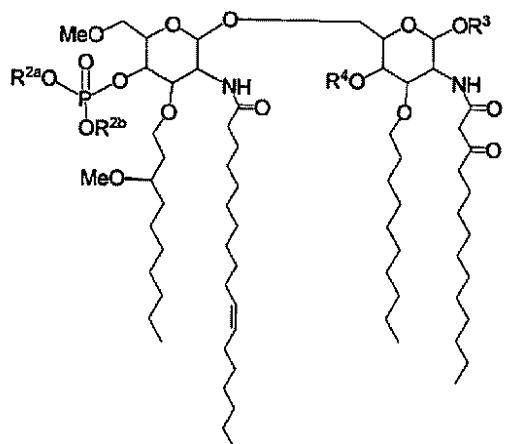
10

を有する单糖類（ここで、 $R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、適切な酸素保護基である）を用いて達成し、

以下の構造：

## 【0019】

## 【化102】



20

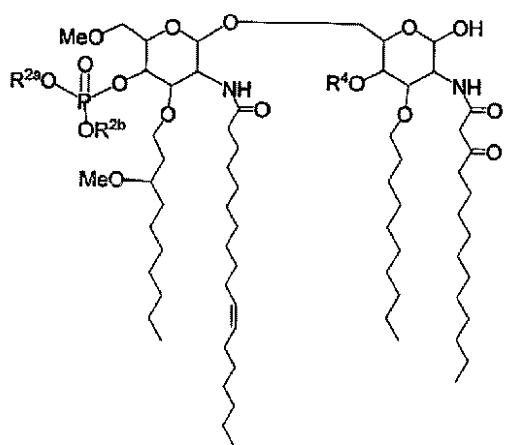
30

を有する二糖類の形成を達成する、工程；

(e) 工程 (a) において形成された二糖類を、適切な条件下で脱保護して、以下の構造：

## 【0020】

## 【化103】



40

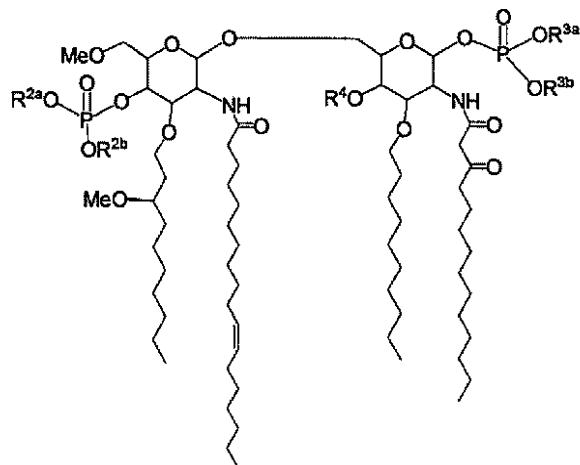
を有する部分的に脱保護された二糖類の形成を達成する、工程；

50

(f) 工程 (b) において形成された部分的に脱保護された二糖類を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0021】

【化104】



10

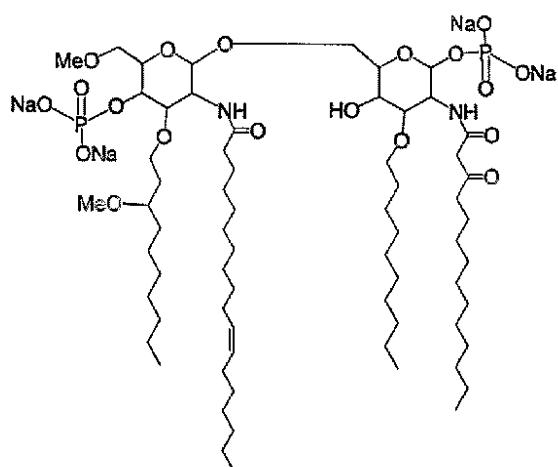
を有する二リン酸化二糖類（ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する、工程；ならびに

20

(g) 工程 (c) において形成された二リン酸化二糖類を、適切な条件下で、一種以上の適切な試薬で処理し、以下の構造：

【0022】

【化105】



30

40

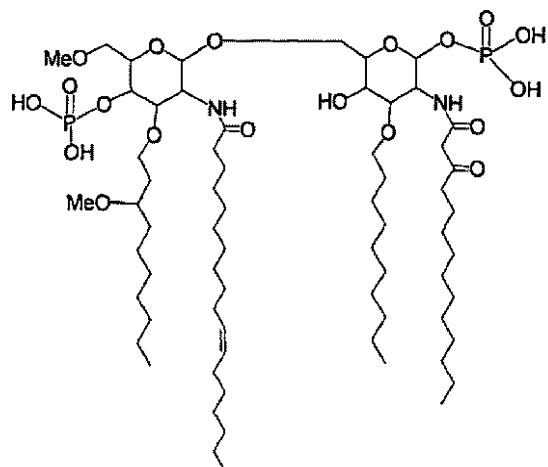
を有する二糖類の形成を達成する、工程；  
を包含する。

【0023】

さらに他の実施形態では、工程 (c) において形成された二リン酸化二糖類を、適切な条件下で、1種以上の適切な試薬で処理する工程は、以下の構造：

【0024】

【化106】

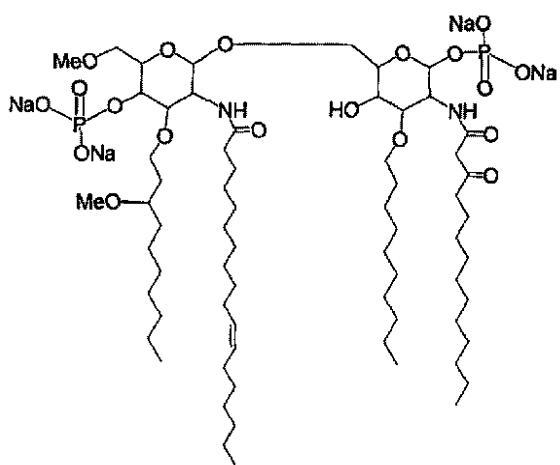


10

を有する化合物の形成をもたらし、次いでこの化合物を精製して、対応するテトラナトリウム塩：

【0025】

【化107】



20

30

を生じる。

【0026】

さらに他の実施形態では、この精製プロセスは、クロマトグラフィーの分離および塩基を用いた処理を含む。特定の例示的な実施形態では、この精製プロセスは、(i)イオン交換クロマトグラフィー、(ii)POROS 50 R2、メタノール、および(ii)NaOH水溶液を用いた処理、を含む。

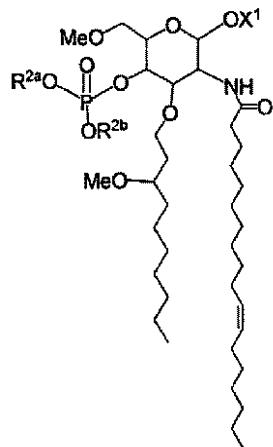
【0027】

特定の例示的な実施形態では、以下の構造：

【0028】

40

【化108】



10

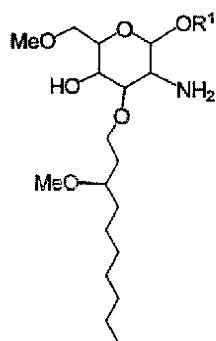
を有するサッカライド（ここで、 $\text{OX}^1$ は、グリコシリ化反応を達成するための適切な脱離基を表し；そして、 $\text{R}^{2\text{a}}$ および $\text{R}^{2\text{b}}$ は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）は、以下の工程：

(a) 以下の構造：

20

【0029】

【化109】

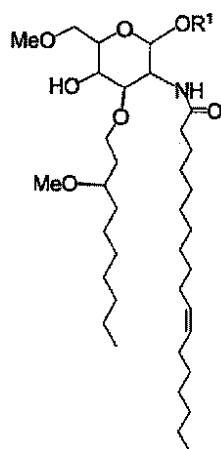


30

を有するアミン（ここで、 $\text{R}^1$ は、適切な酸素保護基である）を、適切なバクセノイル酸誘導体と反応させ、以下の構造：

【0030】

【化110】



40

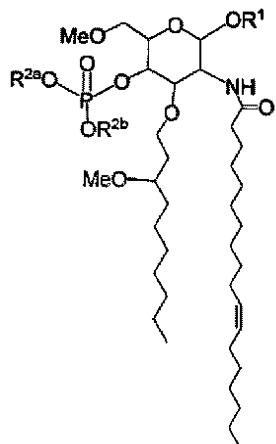
50

を有するアミド中間体の形成を達成する、工程；

( b ) 工程 ( a ) において形成されたアミド中間体を、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【 0 0 3 1 】

【 化 1 1 1 】



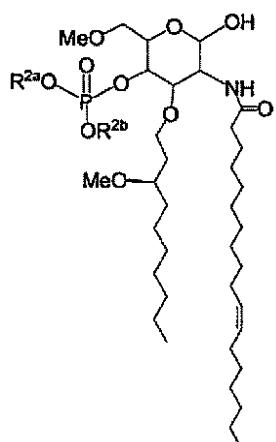
10

を有するリン酸化糖類（ここで、 $R^{2\text{a}}$  および  $R^{2\text{b}}$  が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する、工程；ならびに

( c ) 工程 ( b ) において形成されたリン酸化糖類を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

【 0 0 3 2 】

【 化 1 1 2 】



30

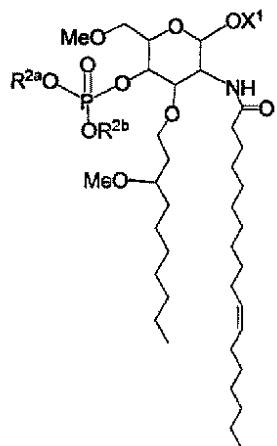
を有するアルコール中間体の形成を達成する、工程；ならびに

( d ) 工程 ( c ) において形成されたアルコール中間体を、適切な条件下で反応させ、以下の構造：

【 0 0 3 3 】

40

【化 1 1 3】



10

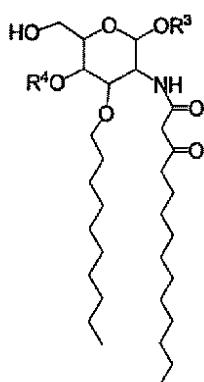
を有する糖類（ここで、 $\text{O} \times^1$  が、グリコシル化反応を達成するための適切な脱離基を表す）の形成を達成する工程を包含するプロセスにより調製される。

[ 0 0 3 4 ]

さらに他の実施形態では、以下の構造：

[ 0 0 3 5 ]

【化 1 1 4】



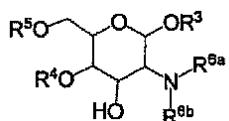
20

を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、各々独立して、適切な酸素保護基である）がある以下の工程：

( a ) 以下の構造 :

【 0 0 3 6 】

【化 1 1 5 】



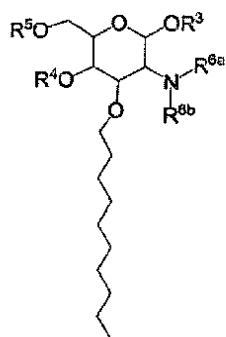
40

を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり；ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の、5員または6員の複素環を形成し得；そして

$R^{6-a}$  および  $R^{6-b}$  は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、または  $R^{6-a}$  および  $R^{6-b}$  が一緒になって、5員または6員の複素環を形成し；ここで、 $R^{6-a}$  および  $R^{6-b}$  は、同時に水素でない）を、適切なデカニル誘導体と反応させ、以下の構造：

[ 0 0 3 7 ]

【化116】



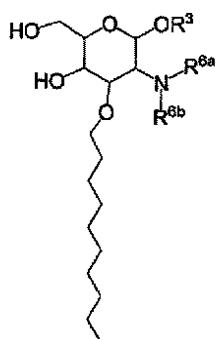
10

を有するデカニルエーテルの形成を達成する、工程；

(b) 工程 (a) において形成されたデカニルエーテルを、適切な条件下で脱保護し、以下 の構造：

【0038】

【化117】



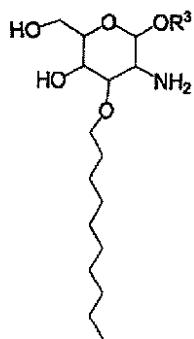
20

を有する部分的に脱保護された中間体の形成を達成する、工程；

(c) 工程 (b) において形成された中間体のアミド部分を、適切な条件下で脱保護し、以下 の構造：

【0039】

【化118】



30

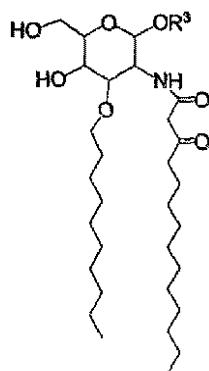
を有するアミン中間体を与える、工程；

(d) 工程 (c) において形成されたアミン中間体を、適切な条件下で、適切な 3 - オキソ - テトラデカン酸誘導体と反応させ、以下の構造：

【0040】

40

## 【化119】



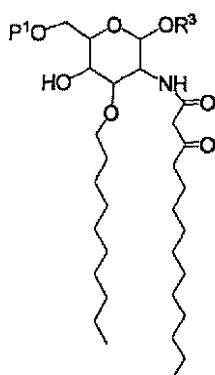
10

を有するアミド中間体の形成を達成する、工程；

(e) 工程 (d) において形成されたアミド中間体を、適切な条件下で、選択的に保護し、以下の構造：

## 【0041】

## 【化120】



20

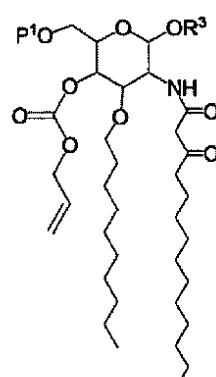
を有する保護された中間体の形成を達成する工程であって、ここで、P<sup>1</sup>が適切な酸素保護基である、工程；

30

(f) 工程 (e) において形成された保護された中間体を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

## 【0042】

## 【化121】



40

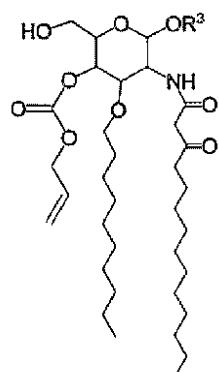
を有する炭酸アリルエステル中間体の形成を達成する、工程；ならびに

(g) 工程 (f) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0043】

50

## 【化122】



10

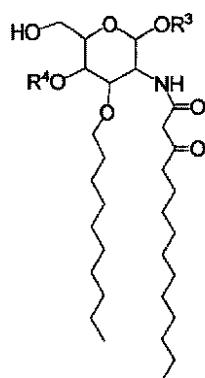
を有する糖類の形成を達成する、工程；  
を包含するプロセス、により調製される。

## 【0044】

特定の他の例示的な実施形態において、以下の構造：

## 【0045】

## 【化123】



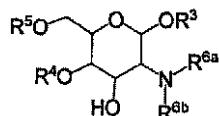
20

を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基である）は  
、以下の工程：

（a）以下の構造：

## 【0046】

## 【化124】



を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基で  
あり；ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の、5員または6員  
の複素環式環を形成し得；そして

30

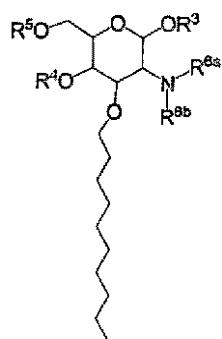
R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、また  
はR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、5員または6員の複素環式環を形成し；ここで、  
R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時には水素でない）を、

40

適切なデカニル誘導体と反応させ、以下の構造：

## 【0047】

## 【化125】



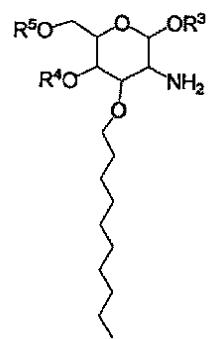
10

を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

(b) 工程 (a)において形成されたデカニルエーテル中間体のアミド部分を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0048】

## 【化126】



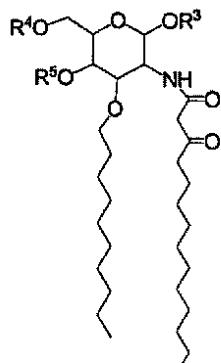
20

を有するアミンの形成を達成する工程；

(c) 工程 (b)において形成されたアミン中間体を、適切な条件下で、適切な3-オキソ-テトラデカノン酸誘導体と反応させ、以下の構造： 30

## 【0049】

## 【化127】



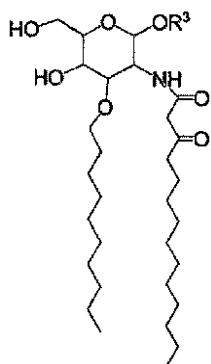
40

を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(d) 工程 (c)において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0050】

【化128】



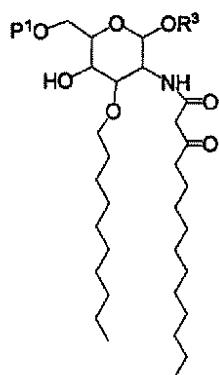
10

を有する部分的に脱保護されたアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 工程 (d) において形成されたアミド中間体を、適切な条件下で、選択的に保護し、以下の構造：

【0051】

【化129】



20

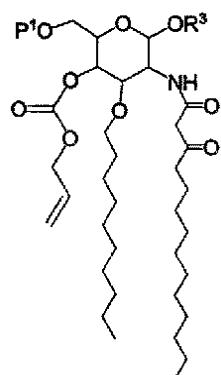
を有する保護された中間体（ここで、P^1は、適切な酸素保護基である）の形成を達成する工程；

30

(f) 工程 (e) において形成された保護された中間体を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0052】

【化130】



40

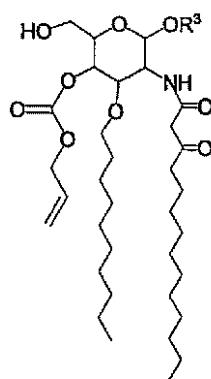
を有するカルボン酸アリルエステル中間体の形成を達成する工程；ならびに

(g) 工程 (f) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

【0053】

50

## 【化131】



10

を有する糖類の形成を達成する工程；  
を包含するプロセスにより調製される。

## 【0054】

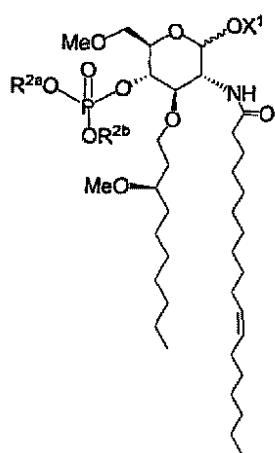
特定の実施形態では、本発明は、B1287を調製するための方法を提供し、そして、この方法は、以下の工程：

(a) 以下の構造：

## 【0055】

## 【化132】

20



30

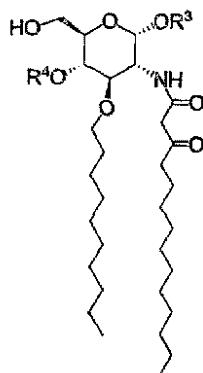
を有する单糖類（ここで、OX¹は、グリコシル化を達成するために適切な脱離基を表し；そして

R²⁻<sup>a</sup>およびR²⁻<sup>b</sup>は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）のグリコシル化を、適切な条件下で、以下の構造：

## 【0056】

40

【化133】

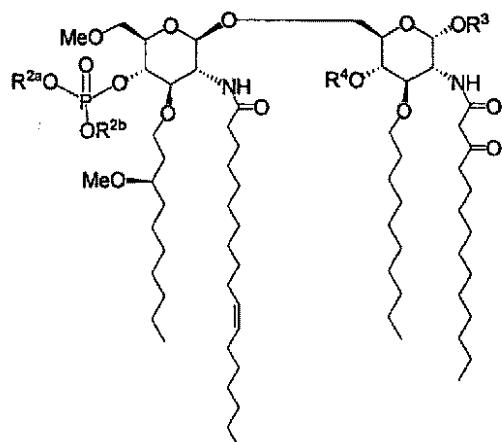


10

を有する单糖類（ここで、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基である）を用いて達成し、以下の構造：

【0057】

【化134】



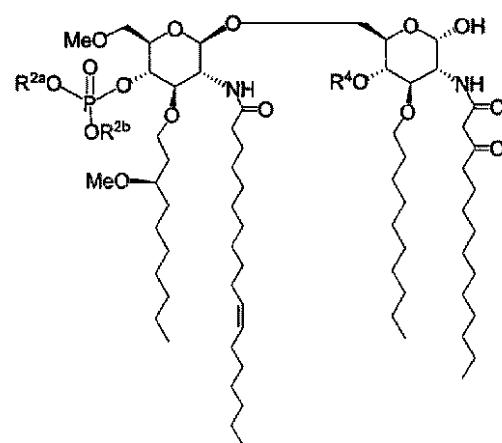
20

を有する二糖類の形成を達成する工程、

(b) 工程 (a)において形成された二糖類を、適切な条件下で脱保護して、以下の構造：

【0058】

【化135】



40

を有する部分的に脱保護された二糖類の形成を達成する、工程；

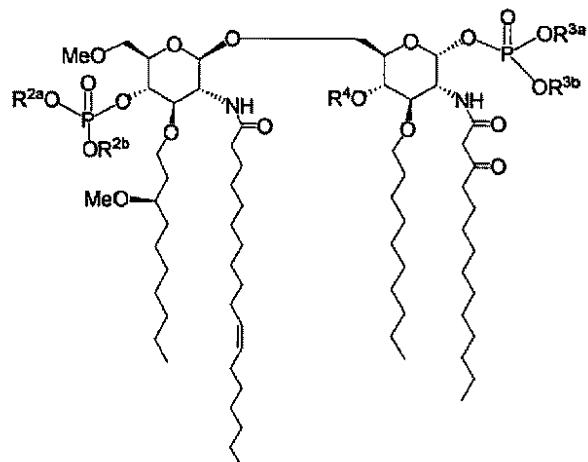
(c) 工程 (b)において形成された部分的に脱保護された二糖類を、適切な条件下で

50

適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0059】

【化136】



10

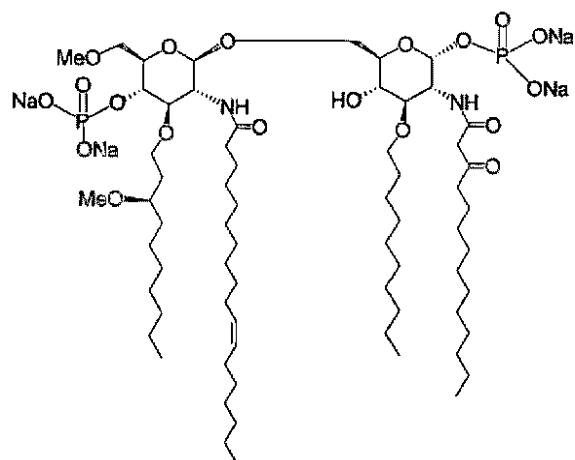
を有する二リン酸化二糖類（ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する工程；ならびに

20

（d）工程（c）において形成された二リン酸化二糖類を、適切な条件下で、一種以上の適切な試薬で処理し、以下の構造：

【0060】

【化137】



30

を有する二糖類の形成を達成する、工程

を包含する。

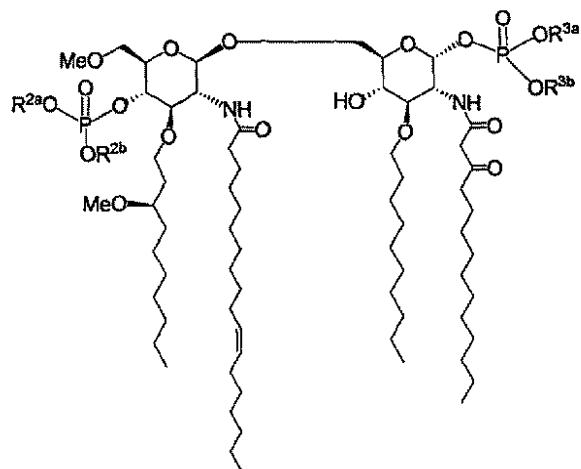
40

【0061】

さらに他の実施形態では、工程（c）において形成された二リン酸化二糖類を適切な条件下で、一種以上の適切な試薬で処理する工程は、以下の構造：

【0062】

【化138】

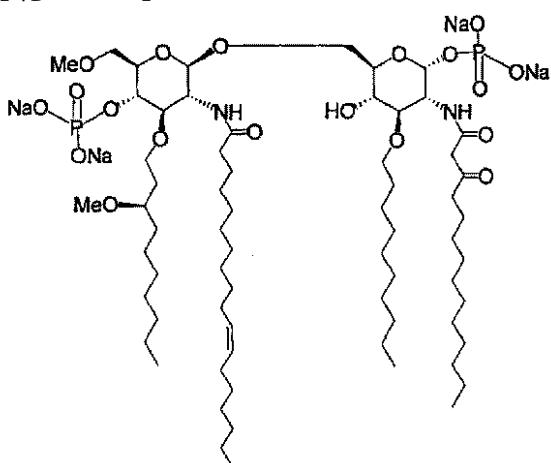


10

を有する化合物の形成をもたらし、次いでこの化合物を精製して、対応するテトラナトリウム塩：

【0063】

【化139】



20

30

E1237

を生じる。

【0064】

さらに他の実施形態では、この精製プロセスは、クロマトグラフィー分離と塩基を用いた処理とを含む。特定の例示的な実施形態では、この精製プロセスは、(i)イオン交換クロマトグラフィー、(ii)POROS 50 R2、メタノール、および(iii)NaOH水溶液を用いた処理を含む。

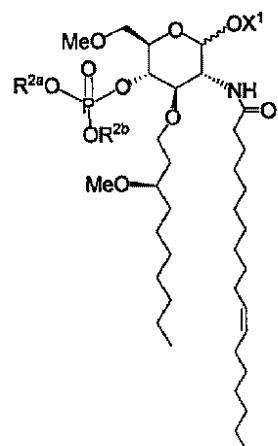
【0065】

40

特定の例示的な実施形態では、以下の構造：

【0066】

## 【化140】



10

を有する单糖類（ここで、 $O X^1$  は、グリコシル化を達成するための適切な脱離基を表し；そして

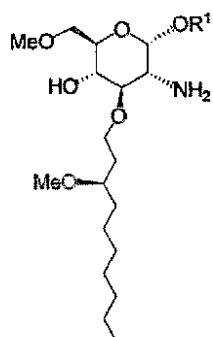
$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）は、

20

（a）以下の構造：

## 【0067】

## 【化141】

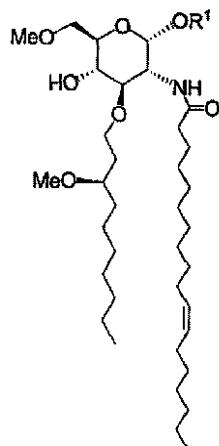


30

を有するアミン（ここで、 $R^1$  が適切な酸素保護基である）を、適切なバクセノイル酸誘導体と反応させ、以下の構造：

## 【0068】

## 【化142】



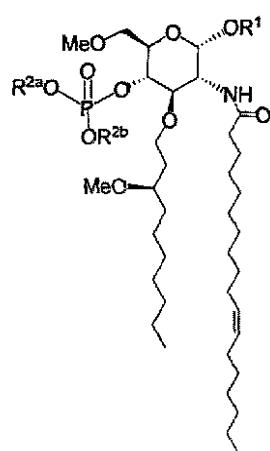
10

を有するアミド中間体の形成を達成する、工程；

(b) 工程 (a) で形成されたアミド中間体を、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

## 【0069】

## 【化143】



20

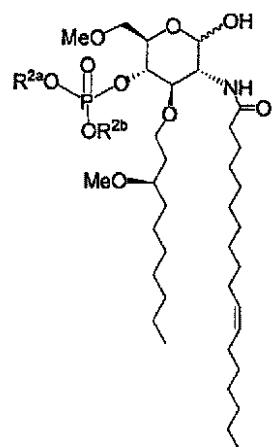
を有するリン酸化糖類（ここで、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する工程；ならびに

(c) 工程 (b) において形成されたリン酸化糖類を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0070】

30

【化144】



10

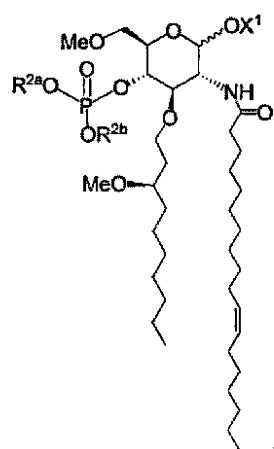
を有するアルコール中間体の形成を達成する工程；ならびに

(d) 工程 (c) において形成されたアルコール中間体を、適切な条件下で反応させ、  
以下の構造：

【0071】

【化145】

20



30

を有する糖類（ここで、OX<sup>1</sup>は、グリコシル化反応を達成するための適切な脱離基を表す）の形成を達成する工程

を包含するプロセスにより調製される。

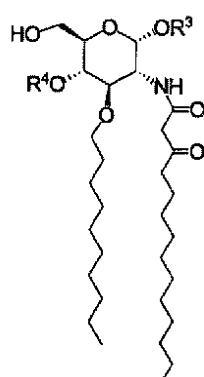
【0072】

さらに他の実施形態では、以下の構造：

【0073】

【化146】

40



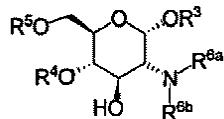
50

を有する糖類であって、ここで、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり、以下の工程：

(a) 以下の構造：

【0074】

【化146A】

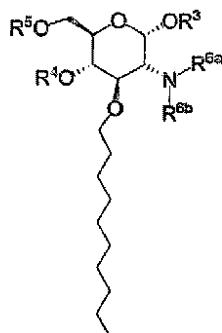


を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり；ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の、5員または6員の複素環式環を形成し得；そして

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して、水素または置換可能な窒素保護基であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、一緒になって、5員または6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時に水素でない）を、適切なデカニル誘導体と反応させ、以下の構造：

【0075】

【化147】

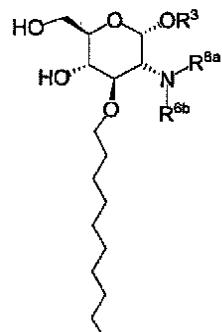


を有するデカニルエーテルの形成を達成する、工程；

(b) 工程(a)において形成されたデカニルエーテルを、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

【0076】

【化148】



を有する部分的に脱保護された中間体の形成を達成する、工程；

(c) 工程(b)において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

【0077】

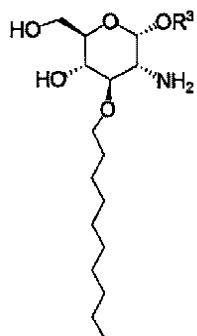
10

20

30

40

【化149】



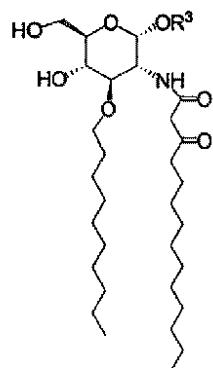
10

を有するアミン中間体を与える、工程、

(d) 工程 (c)において形成されたアミン中間体を、適切な条件下で、適切な3-オキソ-テトラデカノン酸誘導体と反応させ、以下の構造：

【0078】

【化150】



20

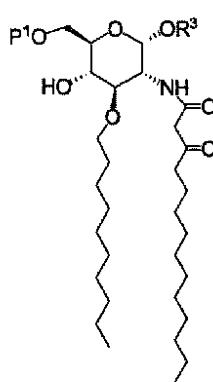
を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 工程 (d)において形成されたアミド中間体を、適切な条件下で、選択的に保護し、以下の構造：

30

【0079】

【化151】



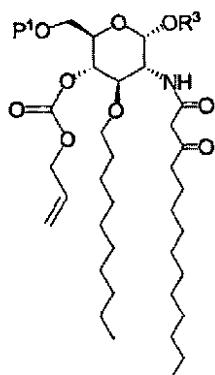
40

を有する保護された中間体（ここで、P<sup>1</sup>は、適切な酸素保護基である）の形成を達成する工程；

(f) 工程 (e)において形成された保護された中間体を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0080】

## 【化152】

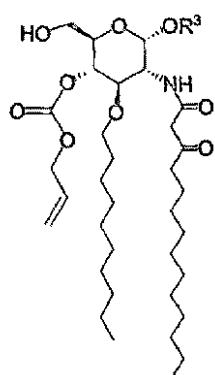


10

を有するカルボン酸アリルエステル中間体の形成を達成する、工程；ならびに  
 (g) 工程 (f) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：  
 :

## 【0081】

## 【化153】



20

を有する糖類の形成を達成する、工程；  
 を包含するプロセスにより、調製される。

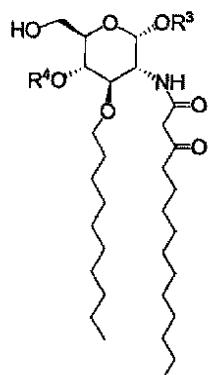
30

## 【0082】

特定の例示的な実施形態において、以下の構造：

## 【0083】

## 【化154】



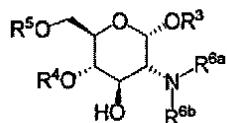
40

を有する糖類であって、ここで、R^3 および R^4 は、各々独立して、適切な酸素保護基である、糖類は、以下の工程：

(a) 以下の構造：

## 【0084】

## 【化155】

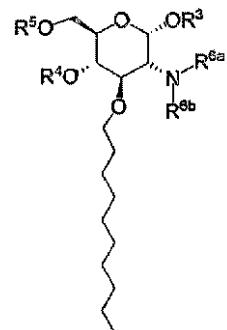


を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり；ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の、5員または6員の複素環式環を形成し得；そして

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、5員または6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時には水素でない）を、適切なデカニル誘導体と反応させ、以下の構造：

## 【0085】

## 【化156】



10

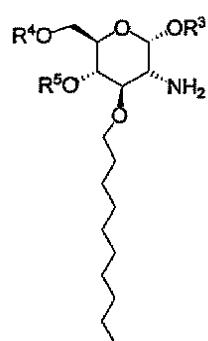
20

を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

(b) 工程(a)において形成されたデカニルエーテル中間体のアミド部分を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0086】

## 【化157】



30

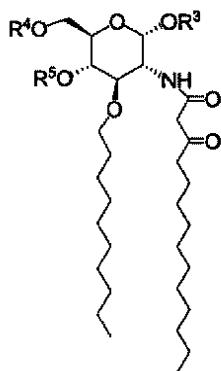
を有するアミンの形成を達成する、工程；

(c) 工程(b)において形成されたアミン中間体を、適切な条件下で、適切な3-オキソ-テトラデカノン酸誘導体と反応させ、以下の構造：

## 【0087】

40

## 【化158】

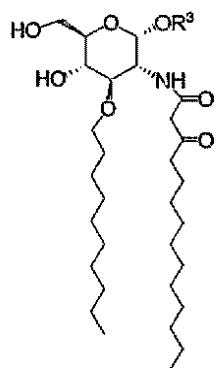


の構造を有するアミド中間体の形成を達成する、工程；

(d) 工程 (c) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0088】

## 【化159】

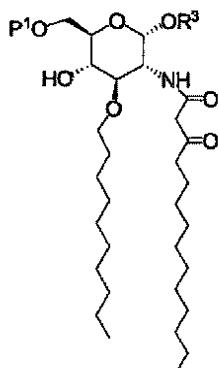


を有する部分的に脱保護されたアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 工程 (d) において形成されたアミド中間体を、適切な条件下で、選択的に保護し、以下の構造：

## 【0089】

## 【化160】

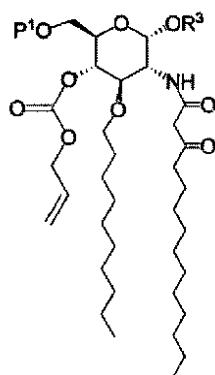


を有する保護された中間体（ここで、P<sup>1</sup>は、適切な酸素保護基である）の形成を達成する工程；

(f) 工程 (e) において形成された保護された中間体を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

## 【0090】

## 【化161】

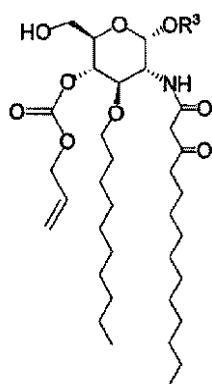


10

を有するカルボン酸アリルエステル中間体の形成を達成する、工程；ならびに  
 (g) 工程 (f) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造  
 :

## 【0091】

## 【化162】



20

を有する糖類の形成を達成する、工程；  
 を包含するプロセスにより、調製される。

30

## 【0092】

## (定義)

本発明に従い、そして、本明細書中に用いられる場合、以下の用語は、他に明示的に言  
 明されない限り、以下の意味で定義される。

## 【0093】

本発明中に開示される特定の化合物、および特定の官能基の定義もまた、以下により詳  
 細に記載される。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table  
 of the Elements, CAS version, Handbook of  
 Chemistry and Physics、第75版、内表紙に従って確認され、そ  
 して特定の官能基は、一般にその文献中に記載されるように定義されている。さらに、有  
 機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能部分および反応性は、「Organic C  
 hemistry」、Thomas Sorrell, University Scie  
 nce Books, Sausalito: 1999中に記載され、この全内容が本明  
 細書中に参考として援用される。さらに、本明細書中に記載されるような合成方法は、種  
 々の保護基を利用することが当業者により理解される。本明細書中で用いられる場合、用  
 語「保護基」により、多官能化合物の別の反応部位にて反応が選択的に実行され得るよう  
 に、特定の官能部分（例えば、O、S、またはN）は、一時的に保護されることが意図さ  
 れる。好ましい実施形態では、保護基は、十分な量で選択的に反応し、計画された反応に  
 対して安定な、保護された基質を与え；この保護基は、容易に入手可能な（好ましくは非  
 毒性の）他の官能基を攻撃しない試薬により、十分な量で選択的に除去されなければなら  
 40

40

50

ず；この保護基は、容易に分離可能な誘導体を（より好ましくは、新規のステレオジエン中心の生成を伴わずに）形成し；そして、この保護基は、さらなる反応部位を回避するために、最低限のさらなる官能性を有する。本明細書中に詳述されるように、酸素保護基、硫黄保護基、窒素保護基および炭素保護基が、利用され得る。例えば、特定の実施形態において、本明細書中に詳述されるように、特定の例示的な酸素保護基が利用される。これらの酸素保護基としては、メチルエーテル、置換のメチルエーテル（例えば、少し名前を挙げれば、MOM（メトキシメチルエーテル）、MTM（メチルチオメチルエーテル）、BOM（ベンジルオキシメチルエーテル）、PMBM（p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル）、置換のエチルエーテル、置換のベンジルエーテル、シリルエーテル（例えば、TMS（トリメチルエーテル）、TES（トリエチルシリルエーテル）、TIPS（トリイソプロピルシリルエーテル）、TBDMs（t-ブチルジメチルシリルエーテル）、トリベンジルシリルエーテル、TBDPS（t-ブチルジフェニルシリルエーテル）、エステル（例えば、少し名前を挙げれば、ホルメート、アセテート、ベンゾエート（Bz）、トリフルオロアセテート、ジクロロアセテート）、アセテート、環式アセタールおよびケタールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の他の例示的な実施形態では、窒素保護基が利用される。これらの窒素保護基としては、少し名前を挙げれば、カルバメート（少し名前を挙げれば、メチル、エチル、および置換のエチルカルバメート（例えば、Troc）、アミド、環式イミド誘導体、N-アルキルアミンおよびN-アリールアミン、イミン誘導体、およびエナミン誘導体）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の他の例示的な保護基は、本明細書中で詳述されるが、本発明は、これらの保護基に限定されることを意図するものではなく；むしろ種々のさらなる均等な保護基が、上記の基準を用いて、容易に同定され得、そして本発明において利用され得ることが理解される。さらに、種々の保護基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、Greene, T.W. およびWuts, P.G. 編、John Wiley & Sons, New York: 1999に記載され、この全内容が、本明細書によって、参考として援用される。10 20

#### 【0094】

本明細書中に用いられる場合、用語「シリル保護基」とは、任意のケイ素含有酸素保護基をいう。代表的には、シリル保護基は、ヒドロキシル基との反応の際に、保護することになっているシリルエーテルを形成するものである。シリル保護基としては、トリアルキルシリル保護基、ジアルキルアリールシリル保護基、ヘテロアルキルジアリールシリル保護基、アルキルジアリールシリル保護基、ジアルキルヘテロアリールシリル保護基、アルキルジヘテロアリールシリル保護基、トリアリールシリル保護基、トリヘテロアリールシリル保護基が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、Greene, T.W. およびWuts, P.G. 編、John Wiley & Sons, New York: 1999、pp. 113~148を参照のこと。30

#### 【0095】

本明細書中に記載されるようなこれらの化合物は、任意の数の置換基または官能部分で置換され得ることが、理解される。用語「必要に応じて」に先行されていようがなかろうが、一般に、用語「置換の」および、本発明の式に含まれる置換基とは、所定の構造における水素ラジカルの、特定の置換基のラジカルでの置換をいう。任意の所定の構造における一以上の位置が、特定の基より選択される—より多い置換基で置換され得、この置換基は、全ての位置で同一であっても異なっていてもよい。本明細書中に使用される場合、用語「置換の」は、有機化合物の許容されるあらゆる置換基を包含することが企図される。広い局面では、この許容される置換基としては、有機化合物の、非環式および環式の、分枝および非分枝の、炭素環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基および/または本明細書中に記載される有機化合物の許容される任意の置換基であって、ヘテロ原子の価数を満たす置換基を有し得る。さらに、本発明は、有機化合物の許容される置換基により、40 50

決して限定されないことが意図される。本発明により予想される置換基および可変基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で用いられる場合、用語「安定な」とは、好ましくは、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、そして検出されるのに十分な期間の間、および好ましくは、本明細書中で詳述される目的のために有用である十分な期間の間、この化合物の完全性を維持する化合物をいう。

#### 【0096】

本明細書中に用いられる場合、用語「脂肪族」は、直鎖（すなわち、非分枝鎖）または分枝鎖の脂肪族炭化水素であって、一以上の官能基で必要に応じて置換される、飽和および不飽和の両方の炭化水素を包含する。当業者に理解されるように、「脂肪族」は、本明細書中では、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分が挙げられるが、これらに限定されないことが意図される。従って、本明細書中で用いられる場合、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖のアルキル基を包含する。類似した約定は、他の包括的な用語（例えば、「アルケニル」「アルキニル」など）に適用される。さらに、本明細書中に用いられる場合、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などは、置換および非置換の基の両方を包含する。特定の実施形態において、本明細書中に用いられる場合、「低級アルキル」は、1個～6個の炭素原子を有するアルキル基（環式の、非環式の、置換の、非置換の、分枝の、または非分枝の）を示すために用いられる。

#### 【0097】

特定の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含む。特定の他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～4個の炭素原子を含む。従って、例示的な脂肪族基としては、例えば、メチル部分、エチル部分、n-プロピル部分、イソプロピル部分、アリル部分、n-ブチル部分、sec-ブチル部分、イソブチル部分、tert-ブチル部分、n-ペンチル部分、sec-ペンチル部分、イソペンチル部分、tert-ペンチル部分、n-ヘキシル部分、sec-ヘキシル部分などが挙げられるが、これらに限定されず、そして、これらは、さらに、一個以上の置換基を有し得る。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルキニル基としては、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0098】

本明細書中で使用される場合、用語「脂環式」とは、脂肪族化合物の特性および環式化合物の特性を併せ持つ化合物をいい、そして、必要に応じて、1個以上の官能基で置換される、環式または多環式の脂肪族炭化水素および架橋されたシクロアルキル化合物が挙げられるが、これらに限定されない。当業者に理解されるように、「脂環式」とは、本明細書中において、1個以上の官能基で必要に応じて置換された、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、およびシクロアルキニル部分が挙げられるが、これらに限定されないことが意図される。従って、例示的な脂環式基としては、例えば、シクロプロピル部分、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル部分、シクロブチル部分、-CH<sub>2</sub>-シクロブチル部分、シクロペンチル部分、-CH<sub>2</sub>-シクロペンチル部分、n-シクロヘキシル部分、-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシル部分、シクロヘキセニルエチル部分、シクロヘキサニルエチル部分、ノルボルビル部分などが挙げられるが、これらに限定されず、これらはさらに、1個以上の置換基を有し得る。

#### 【0099】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」（すなわち、「アルキルオキシ」）

10

20

30

40

50

または「チオアルキル」とは、以前に定義されたように、酸素原子または硫黄原子を介して親分子部分に結合されたアルキル基またはシクロアルキル基をいう。特定の実施形態では、このアルキル基またはシクロアルキル基は、1個～20個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。特定のさらに他の実施形態では、このアルキル基またはシクロアルキル基は、1個～10個の脂肪族または脂環式炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、本発明中に使用される、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、1個～8個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、このアルキル基は、1個～6個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、このアルキル基は、1個～4個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペントキシおよびn-ヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。チオアルキルの例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0100】

本明細書中で定義されるように、用語「アルキルアミノ」とは、構造-NH<sub>2</sub>R'を有する基をいい、ここで、R'は、アルキルまたはシクロアルキルである。本明細書中で定義されるように、用語「ジアルキルアミノ」とは、構造-N(R')<sub>2</sub>を有する基をいい、ここで、R'の各存在は、独立して、アルキルまたはシクロアルキルである。本明細書中で定義されるように、用語「アミノアルキル」とは、構造NH<sub>2</sub>R'-を有する基をいい、ここで、R'は、アルキルまたはシクロアルキルである。特定の実施形態では、このアルキル基は、1個～20個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。特定の他の実施形態では、このアルキル基またはシクロアルキル基は、1個～10個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、1個～8個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、このアルキル基またはシクロアルキル基は、1個～6個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。このアルキル基またはシクロアルキル基は、1個～4個の脂肪族炭素原子または脂環式炭素原子を含む。アルキルアミノの例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0101】

本発明に開示された化合物の上記脂肪族（および他の）部分の置換基のいくつかの例としては、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sup>X</sup>；-CO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>)；-CON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>X</sup>；-OCO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-OCO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-NR<sup>X</sup>(CO)R<sup>X</sup>が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、R<sup>X</sup>の各存在としては、独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中に記載される、任意の脂肪族置換基、脂環式置換基、ヘテロ脂肪族置換基、ヘテロ脂環式置換基、アルキルアリール置換基、またはアルキルヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよく、分枝であっても非分枝であってもよく、環式であっても非環式であってもよく、ここで、上記および本明細書中に記載される任意のアリール置換基またはヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよい）で独立して置換することにより置換される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例において示される特定の実施形態により例証される。

## 【0102】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される場合、用語「アリール」とおよび「ヘテロアリール」とは、一般に、好ましくは3個～14個の炭素原子を有する安定な、単環式または多環式の不飽和部分、複素環式の不飽和部分、多環式の不飽和部分、および多複素環式の不飽和部分をいい、これらの各々は、置換されていても非置換であってもよい。アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書中に定義されるように、アルキル部分またはヘテロアルキル部分を介して結合され得、従ってまた、- (アルキル)アリール部分、- (ヘテロアルキル)アリール部分、- (ヘテロアルキル)アリール部分、および- (ヘテロアルキル)ヘテロアリール部分を包含することもまた理解される。従って、本明細書中で使用される場合、句「アリールまたはヘテロアリール」ならびに「アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、- (ヘテロアルキル)アリール、- (ヘテロアルキル)アリール、および- (ヘテロアルキル)ヘテロアリール」は、相互変換可能である。置換基としては、安定な化合物の形成をもたらす、以前に言及された任意の置換基（すなわち、脂肪族部分として、または本明細書中に開示されるような他の部分として列挙された置換基のいずれか）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の実施形態では、「アリール」とは、1個または2個の芳香族環（フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない）を有する、単環式または二環式の炭素環式環系をいう。本明細書中で用いられる場合、本発明の特定の実施形態では、用語「ヘテロアリール」とは、1個の環原子が、S、OおよびNより選択され、0個、1個、または2個の環原子は、S、OおよびNより独立して選択されるさらなるヘテロ原子であり；そして残りの環原子は炭素である、5個～10個の環原子を有する環式芳香族ラジカルをいい、このラジカル（例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロール、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなど）は、任意の環原子を介して、この分子の残部に結合される。  
10

#### 【0103】

アリール基およびヘテロアリール基（二環式アリール基を含む）は、非置換であっても置換されていてもよいことが理解され、ここで、置換は、その上の1個以上の水素原子を、1個以上の次の任意の部分（脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sup>X</sup>；-CO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>)；-CON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>X</sup>；-OCO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-OC(=O)R<sup>X</sup>；-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-NR<sup>X</sup>(CO)R<sup>X</sup>）が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、R<sup>X</sup>の各存在としては、独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中に記載される、任意の脂肪族置換基、脂環式置換基、ヘテロ脂肪族置換基、ヘテロ脂環式置換基、アルキルアリール置換基、またはアルキルヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよく、分枝であっても非分枝であってもよく、環式であっても非環式であってもよく、ここで、上記および本明細書中に記載される任意のアリール置換基またはヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよい）で独立して置換することを包含する。さらに、一緒になった2個の任意の隣接基は、4員、5員、6員または7員の置換または非置換の、環式部分またはヘテロ環式部分を表すことが理解される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例において示される特定の実施形態により例証される。  
20  
30  
40

#### 【0104】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」とは、特に、3個～7個の、好ましくは3個～10個の炭素原子を有する基をいう。適切なシクロアルキルとしては、シ  
50

クロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されず、他の脂環式部分、ヘテロ脂環式部分、または複素環式部分の場合のように、必要に応じて置換基（脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sup>X</sup>；-CO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>)；-CON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>X</sup>；-OCO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-OC(=O)(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-NR<sup>X</sup>(CO)R<sup>X</sup>）が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、R<sup>X</sup>の各存在としては、独立して、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中に記載の脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールの任意の置換基は、置換されていても非置換であってもよく、分枝であっても非分枝であってもよく、環式であっても非環式であってもよく、ここで、上記および本明細書中に記載される任意のアリール置換基またはヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよい）で置換され得る。類似した約定は、他の包括的な用語（例えば、「シクロアルケニル」「シクロアルキニル」など）に適用される。さらに、上記および本明細書中に記載の任意の脂環式部分またはヘテロ脂環式部分は、これらに縮合したアリール部分またはヘテロアリール部分を包含し得ることが理解される。一般的に利用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態により例証される。10 20

#### 【0105】

本明細書中に用いられる場合、用語「ヘテロ脂肪族」とは、主鎖における1個以上の炭素原子が、ヘテロ原子で置換されている脂肪族部分をいう。従って、ヘテロ脂肪族基とは、1個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を、炭素原子の代わりに含む脂肪族鎖をいう。ヘテロ脂肪族部分は、分枝であっても直線状の非分枝であってもよい。特定の実施形態では、ヘテロ脂肪族部分は、その上の1個以上の水素原子を、1個以上の部分（脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sup>X</sup>；-CO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>)；-CON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>X</sup>；-OCO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-OC(=O)(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sup>X</sup>；-NR<sup>X</sup>(CO)R<sup>X</sup>）が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、R<sup>X</sup>の各存在としては、独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中に記載される、任意の脂肪族置換基、脂環式置換基、ヘテロ脂肪族置換基、ヘテロ脂環式置換基、アルキルアリール置換基、またはアルキルヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であっても、分枝であっても非分枝であっても、環式であっても非環式であってもよく、ここで、上記および本明細書中に記載されるこれらの任意のアリール置換基またはヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であってもよい）で独立して置換することにより置換される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例において示される特定の実施形態により例証される。30 40

#### 【0106】

本明細書中に用いられる場合、用語「ヘテロ脂環式」とは、ヘテロ脂肪族および環式化合物の特性を兼備し、そして、飽和および不飽和の、単環式または多環式の複素環（例え50

ば、モルホリノ、ピロリジニル、フラニル、チオフラニル、ピロリルなど)が挙げられるが、これらに限定されない化合物をいい、この化合物は、本明細書中に定義されるような1個以上の官能基で、必要に応じて置換される。

#### 【0107】

さらに、上記および本明細書中に記載の、任意の脂環式部分またはヘテロ脂環式部分は、これらに縮合されたアリール部分またはヘテロアリール部分を包含し得ることが理解される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例において示される特定の実施形態により例証される。

#### 【0108】

本明細書中に用いられる場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素より選択される原子をいう。

10

#### 【0109】

上で定義されたように、用語「ハロアルキル」は、アルキル基に結合された1個、2個、または3個のハロゲン原子を有するアルキル基を示し、そして、このような基によって、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチルなどとして例証される。

#### 【0110】

本明細書中に用いられる場合、用語「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ環」とは、非芳香族の、5員環、6員環、もしくは7員環、または、多環式基(酸素、硫黄、および窒素より独立して選択される1個~3個の間のヘテロ原子を有する縮合型6員環を含む、2環式基もしくは3環式基が挙げられるが、これらに限定されない)をいう。ここで、

20

(i) 各5員環は、0個~1個の二重結合を有し、そして、各6員環は、0個~2個の二重結合を有し、(ii) 窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、必要に応じて酸化され得、(iii) 窒素ヘテロ原子は、必要に応じて四級化され、そして(iv) 上記の任意の複素環式環は、置換または非置換の、アリール環またはヘテロアリール環に縮合され得る。代表的なヘテロ環としては、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、「置換のヘテロシクロアルキルまたはヘテロ環」基が利用され、そして本明細書に用いられる場合、「置換のヘテロシクロアルキルまたはヘテロ環」基とは、上に定義されたような、その上の1個以上の水素原子の、以下(脂肪族; 脂環式; ヘテロ脂肪族; ヘテロ脂環式; アリール; ヘテロアリール; アルキルアリール; アルキルヘテロアリール; アルコキシ; アリールオキシ; ヘテロアルコキシ; ヘテロアリールオキシ; アルキルチオ; アリールチオ; ヘテロアルキルチオ; ヘテロアリールチオ; F; Cl; Br; I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sup>X</sup>; -CO<sub>2</sub>(R<sup>X</sup>); -CON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sup>X</sup>; -OCO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>; -OCON(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>X</sup>; -NR<sup>X</sup>(CO)R<sup>X</sup>(これらに限定されない)との独立した置換により置換されたヘテロシクロアルキル基またはヘテロ環基をいい、ここで、R<sup>X</sup>の各存在としては、独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、上記および本明細書中に記載される、任意の脂肪族置換基、脂環式置換基、ヘテロ脂肪族置換基、ヘテロ脂環式置換基、アルキルアリール置換基、またはアルキルヘテロアリール置換基は、置換されていても非置換であっても、分枝であっても非分枝であっても、環式であっても非環式であってもよく、ここで、上記および本明細書中に記載されるこれらの任意のアリール置換基またはヘテロアリール置換基は、置換されても非置換であってもよい。さらなる例または一般的に利用可能な置換基は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態により例証される。

30

#### 【0111】

本明細書中に用いられる場合、用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「アルキル」、「

40

50

アルケニル」、「アルキニル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などは、置換および非置換の、飽和および不飽和の、ならびに直鎖および分枝鎖の基を包含する。同様に、用語「脂環式」、「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロ環」などは、置換および非置換の、ならびに飽和および不飽和の基を包含する。さらに、用語「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」などは、置換および非置換の基の両方を包含する。

#### 【0112】

さらに、B1287は、不斉炭素原子を含み、従って、鏡像異性体およびジアステロマーの両方の立体異性体として存在し得る。当業者は、この発明の方法は、B1287のあり得る全ての立体異性体のうち、任意の立体異性体の調製のために適合され得ることを認識する。本明細書中に提供される例は、特定の異性体の調製を開示するが、B1287の他の立体異性体を調製するための方法は、本発明の範囲内に属すると考えられる。

10

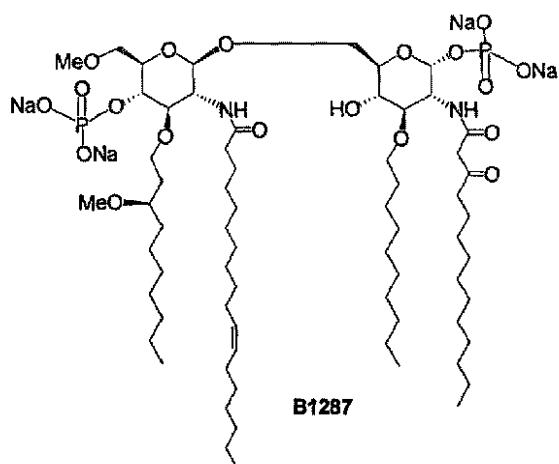
#### 【0113】

(本発明の特定の好ましい実施形態の詳細な説明)

一つの局面では、本発明は、以下の構造：

#### 【0114】

#### 【化163】



20

30

を有するLPSアンタゴニストB1287を合成する方法を提供する。

#### 【0115】

B1287は、有効なLPSアンタゴニストであり、従って、この化合物は、任意のLPS媒介性障害の予防および積極的な処置のために有用である。これらの障害としては、敗血症(sepsis)、敗血症(septicemia)(内毒素血症が挙げられるが、これに限定されない)、グラム陰性細菌に起因する内毒素血症(熱、全身性の炎症、汎発性血管内凝固(症候群)、低血圧、急性腎不全、急性呼吸促進症候群、成人呼吸促進症候群(ARDS)、肝細胞破壊および/または心不全、の附隨的な徵候を伴う)ならびに種々の形態の敗血症ショック(エンドトキシンショックが挙げられるが、これに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、権利化合物は、グラム陰性細菌を含む種々の型の生物による感染に対する、局所性炎症反応または全身性炎症反応の予防または積極的な処置、ならびに、グラム陰性細菌もしくは腸(gut)からのエンドトキシンの移行に関連する疾患において、有用であり得る。これらの障害はまとめて、全身性炎症反応症候群またはSIRS(これらの用語の考察については、Boneら、Chest 1992; 101: 1644~55を参照のこと)と呼ばれている。

40

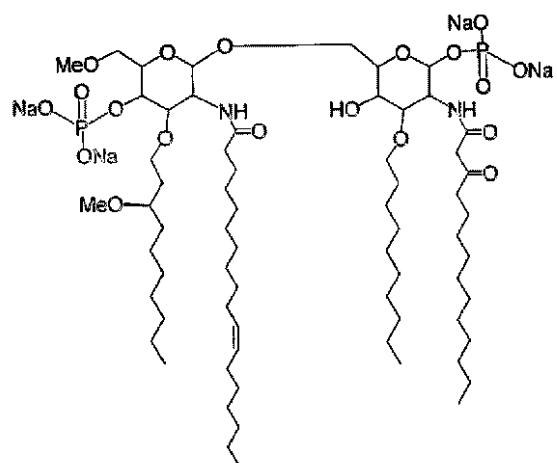
#### 【0116】

一つの局面では、本発明は、LPSアンタゴニストB1287の任意の立体異性体を合成するための方法を包含する。従って、以下の構造：

50

【 0 1 1 7 】

【 化 1 6 4 】



10

を有する化合物を調製するための方法が、本明細書中に提供される。

【 0 1 1 8 】

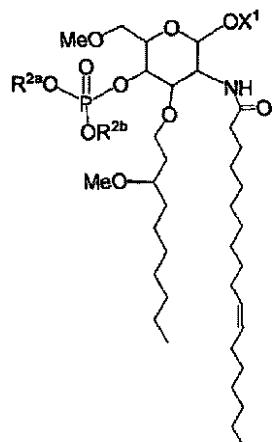
特定の実施形態では、本発明の方法は、以下の工程：

( a ) 以下の構造：

【 0 1 1 9 】

【 化 1 6 5 】

20



30

を有する单糖類（ここで、 $O X^1$  は、グリコシル化を達成するために適切な脱離基を表し；そして

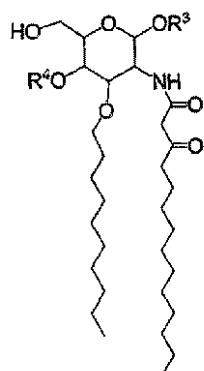
$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）

40

のグリコシル化を、適切な条件下で、以下の構造：

【 0 1 2 0 】

【化166】

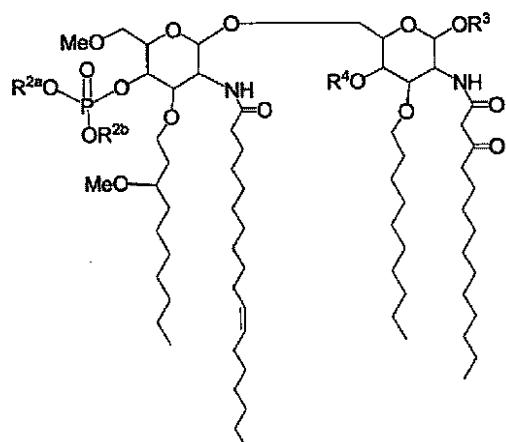


10

を有する単糖類（ここで、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基である）を用いて達成し、以下の構造：

【0121】

【化167】



20

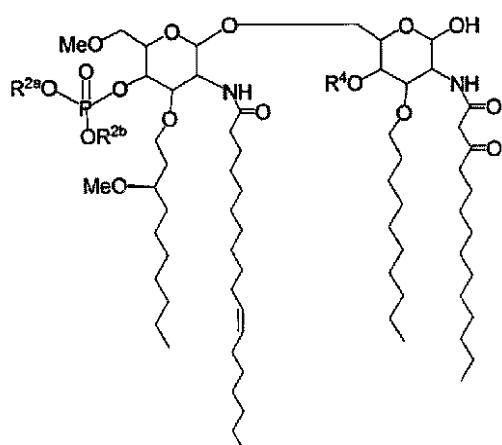
を有する二糖類の形成を達成する工程；

(b) 工程 (a)において形成された二糖類を、適切な条件下で脱保護して、以下の構造：

30

【0122】

【化168】



40

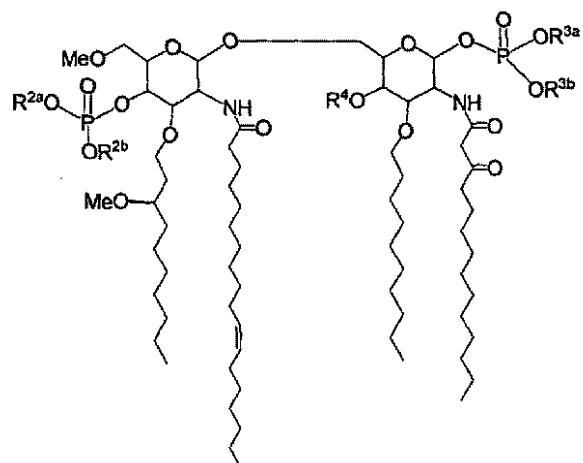
を有する部分的に脱保護された二糖類の形成を達成する、工程；

(c) 工程 (b)において形成された部分的に脱保護された二糖類を、適切な条件下で適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0123】

50

## 【化169】



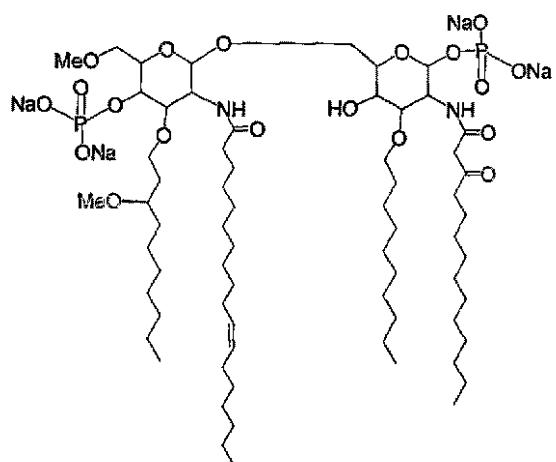
10

を有するニリン酸化二糖類（ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する工程；ならびに

(d) 工程(c)において形成されたニリン酸化二糖類を、適切な条件下で、一種以上の適切な試薬で処理し、以下の構造：

## 【0124】

## 【化170】



20

30

を有する二糖類の形成を達成する工程、を包含する。

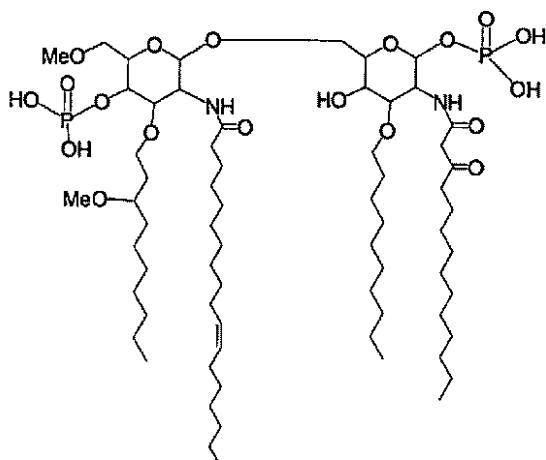
## 【0125】

さらに他の実施形態において、工程(c)において形成されたニリン酸化二糖類を、適切な条件下で、1種以上の適切な試薬で処理する工程は、以下の構造：

## 【0126】

40

【化171】

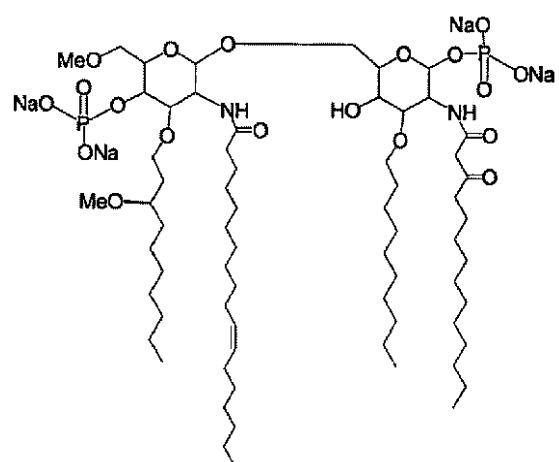


10

を有する化合物の形成をもたらし、次いでこの化合物を精製して、対応するテトラナトリウム塩：

【0127】

【化172】



20

30

を得る。

【0128】

特定の実施形態では、 $X^1$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^{X1A}$ 、 $-C(=S)R^{X1A}$ 、 $-C(=NR^{X1A})R^{X1B}$ 、 $-SO_2R^{X1A}$ であり、ここで、 $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ または $-ZR^A$ であり、ここで $Z$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、ここで、 $R^A$ および $R^B$ の各存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態では、 $X^1$ は、 $-C(=NR^{X1A})R^{X1B}$ または $-SO_2R^{X1A}$ であって、ここで、 $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は、各々独立して、水素または脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分もしくはヘテロアリ

40

50

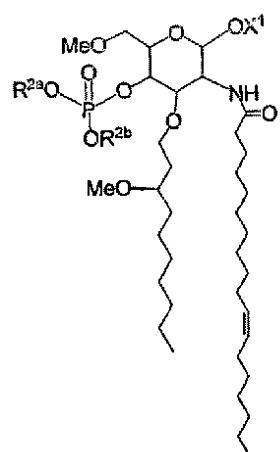
ール部分である。特定の例示的な実施形態では、 $X^1$ は、 $-C(=N R^{X1A})R^{X1B}$ であって、ここで、 $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルである。特定の例示的な実施形態では、 $R^{X1A}$ は水素であり、 $R^{X1B}$ は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の例示的な実施形態では、 $R^{X1A}$ は水素であり、 $R^{X1B}$ は $-CX_3$ であり、ここで、 $X$ は、ハロゲン原子である。特定の例示的な実施形態では、 $R^{X1A}$ は水素であり、 $R^{X1B}$ は $-CCl_3$ であり、そして、 $X^1$ は、 $-C(=NH)CCl_3$ である。特定の例示的な実施形態では、 $X^1$ は、 $-C(=NH)CCl_3$ であり、そして、グリコシリ化の工程(a)は、強酸性の条件下で行われる。特定の例示的な実施形態では、このグリコシリ化の条件は、有機スルホン酸および適切な溶媒を含む。特定の実施形態では、この有機スルホン酸は、アルカンスルホン酸である。特定の実施形態では、このアルキルスルホン酸は、 $MeSO_3H$ または $EtSO_3H$ である。特定の実施形態では、この溶媒は、無極性溶媒である。特定の例示的な実施形態では、この無極性溶媒は、トルエン、ヘキサン、またはこれらの組み合わせである。特定の実施形態では、このグリコシリ化の条件は、亜鉛トリフラート( $Zn(OTf)_2$ )および適切な溶媒を含む。特定の例示的な実施形態において、このグリコシリ化の条件は、亜鉛トリフラート( $Zn(OTf)_2$ )およびメチレンクロリドを含む。さらに他の実施形態では、このグリコシリ化の条件は、銀トリフラート( $AgOTf$ )および適切な溶媒を含む。さらに他の実施形態では、このグリコシリ化の条件は、銀トリフラート( $AgOTf$ )およびメチレンクロリドである。特定の実施形態では、このグリコシリ化の工程(a)において、以下の構造:

10

20

【0129】

【化173】



30

を有する単糖類が過剰に使用される。特定の実施形態では、1.1当量～約3.0当量の、すぐ上に記載された単糖類が使用される。特定の他の実施形態では、1.2当量～約2.9等量が使用される。特定の他の実施形態では、1.3当量～約2.8等量が使用される。特定の他の実施形態では、1.5当量～約2.5等量が使用される。特定の他の実施形態では、1.6当量～約2.3等量が使用される。特定の他の例示的な実施形態では、1.8当量～約2.0等量が使用される。

40

【0130】

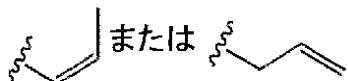
特定の実施形態では、 $R^3$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=NR^x)R^y$ 、 $-SO_2R^x$ であり、ここで、 $R^x$ および $R^y$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ または $-ZR^A$ であり、ここで $Z$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、ここで、 $R^A$ および $R^B$ の

50

各存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態では、R<sup>3</sup>は、置換または非置換の低級アルケニル部分である。特定の例示的な実施形態では、R<sup>3</sup>は、以下の構造：

【0131】

【化174】



10

を有する部分である。

【0132】

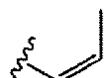
特定の実施形態では、脱保護の工程(b)において使用される反応条件は、適切な溶媒中の強酸を含む。特定の例示的な実施形態では、この強酸は、HFであり、この溶媒は、アセトニトリルである。

【0133】

特定の例示的な実施形態では、R<sup>3</sup>は、以下の構造：

【0134】

【化175】



20

を有する部分であり、そして脱保護の工程(b)の反応条件は、適切な溶媒中の強酸を含む。特定の例示的な実施形態では、この強酸は、HFであり、この溶媒は、アセトニトリルである。

【0135】

特定の他の実施形態では、工程(c)における試薬は、リン酸化剤である。特定の実施形態では、工程(c)における反応条件は、ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノホスフィンおよび酸化剤を含む。特定の例示的な実施形態では、この酸化剤は、オキソソニアリルである。

30

【0136】

特定の実施形態では、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々独立して、置換または非置換のアルケニル部分である。特定の例示的な実施形態では、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々アリルである。

【0137】

さらに他の実施形態では、R<sup>4</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=NR<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であり、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の実施形態では、R<sup>4</sup>は、

40

50

- C (= O) OR であり、ここで、R は、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘトロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリールである。特定の例示的な実施形態では、R<sup>4</sup> は、- C (= O) OR<sup>A</sup> であり、ここで、R<sup>A</sup> は、置換または非置換のアルキル、アルケニルである。特定の例示的な実施形態では、R<sup>X</sup> はアリルであり、そして R<sup>4</sup> は、- C (= O) OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> である。

## 【0138】

特定の他の実施形態では、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は、各々アリルであり、R<sup>4</sup> は、- C (= O) OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> であり、そして、工程(d)における脱保護の条件は、適切な溶媒中の Pd(PPh<sub>3</sub>) を含む。特定の例示的な実施形態では、工程(d)における処理条件は、トリフェニルホスフィンおよび酢酸をさらに含む。

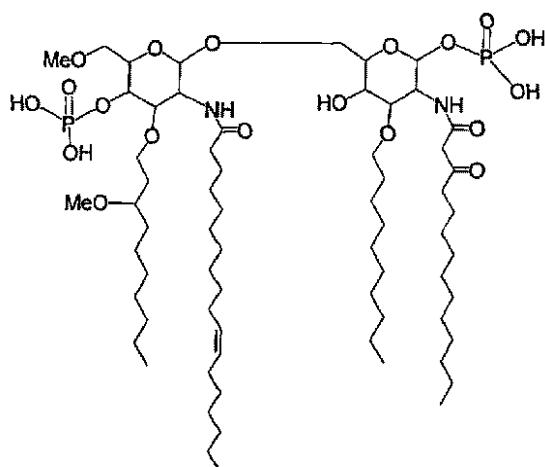
10

## 【0139】

さらに他の実施形態では、以下の構造：

## 【0140】

## 【化176】



20

を有する化合物の精製は、クロマトグラフィーの分離と塩基を用いた処理とを含む。特定の例示的な実施形態では、この精製プロセスは、(i)イオン交換クロマトグラフィー、(ii)POROS 50 R2、メタノール、および(iii)NaOH水溶液を用いた処理を含む。

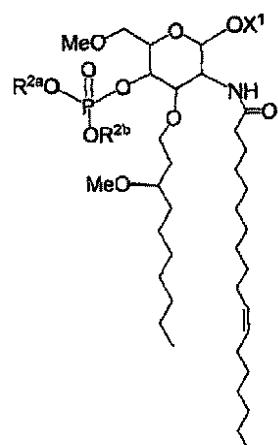
30

## 【0141】

特定の例示的な実施形態では、以下の構造：

## 【0142】

## 【化177】



10

を有する糖類（ここで、 $\text{OX}^1$ は、グリコシル化反応を達成するために適切な脱離基を表し；そして

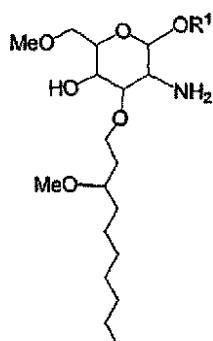
$\text{R}^{2\text{a}}$ および $\text{R}^{2\text{b}}$ は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）は、以下の工程：

20

（a）以下の構造：

## 【0143】

## 【化178】

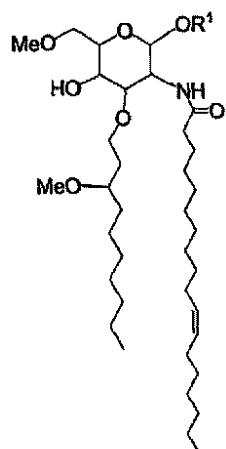


30

を有するアミン（ここで、 $\text{R}^1$ は、適切な酸素保護基である）を、適切なバクセノイル酸誘導体と反応させ、以下の構造：

## 【0144】

## 【化179】



40

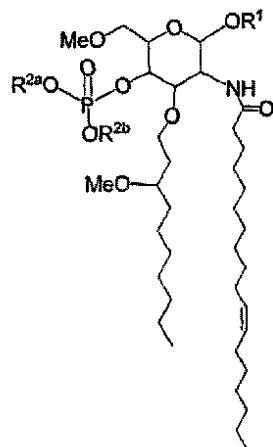
50

を有するアミド中間体の形成を達成する、工程；

(b) 工程 (a) において形成されたアミド中間体を、適切な試薬と反応させ、以下の構造：

【0145】

【化180】



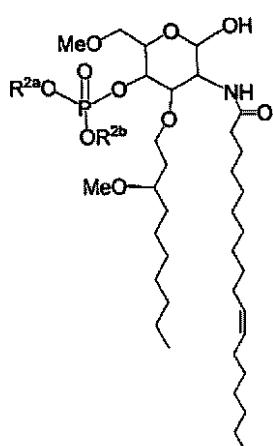
10

を有するリン酸化糖類（ここで、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）の形成を達成する、工程；ならびに

(c) 工程 (b) において形成されたリン酸化糖類を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

【0146】

【化181】



30

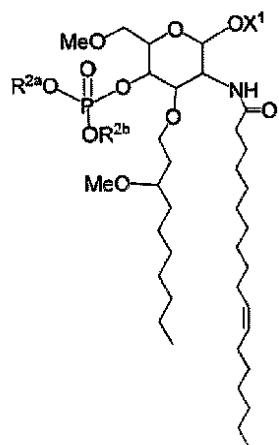
を有するアルコール中間体の形成を達成する、工程；ならびに

(d) 工程 (c) において形成されたアルコール中間体を、適切な条件下で反応させ、以下の構造：

【0147】

40

## 【化182】



10

を有する糖類（ここで、OX<sup>1</sup>は、グリコシル化反応を達成するための適切な脱離基を表す）の形成を達成する、工程、  
を包含するプロセスにより調製される。

## 【0148】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、  
ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)  
R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>  
およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ  
ル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロ  
アルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニ  
ル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-  
ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の  
各存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シ  
クロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、  
ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシ  
クロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分  
、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態では、R<sup>1</sup>  
は、置換または非置換の低級アルケニル部分である。特定の例示的な実施形態では、R<sup>1</sup>  
は、以下の構造：

## 【0149】

## 【化182A】



を有する部分である。

## 【0150】

特定の実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、バクセノイルクロリ  
ドである。特定の例示的な実施形態において、工程(a)におけるバクセノイル酸誘導体  
は、-11-シス-バクセノイルクロリドである。特定の他の例示的な実施形態におい  
て、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、バクセノイルクロリドであり、そして工程  
(a)において、このアミンをバクセノイル酸誘導体と反応させるための反応条件は、弱塩  
基を含む。特定の他の例示的な実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は  
、-11-シス-バクセノイルクロリドであり、そして、このアミンを、工程(a)に  
おけるバクセノイル酸誘導体と反応させる反応条件は、弱塩基を含む。特定の例示的な実  
施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、-11-シス-バクセノイル  
クロリドである。特定の例示的な実施形態において、この弱塩基は、NaHCO<sub>3</sub>水溶液

20

30

40

50

である。特定の他の例示的な実施形態において、この弱塩基は、 $K_2CO_3$  水溶液である。

**【0151】**

特定の他の実施形態において、工程 (b) の試薬は、リン酸化剤である。特定の例示的な実施形態において、工程 (b) における反応条件は、ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノホスフィンおよび酸化剤を含む。特定の例示的な実施形態において、この酸化剤は、オキソンである。特定の他の例示的な実施形態において、工程 (b) における反応条件は、さらにテトラゾールを含む。特定の他の例示的な実施形態において、工程 (b) における反応条件は、ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノホスフィン(DPP)、ピリジニウムトリフルオロアセテート、および酸化剤を含む。特定の例示的な実施形態において、この酸化剤は、過酸化水素である。10

**【0152】**

特定の実施形態において、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、各々独立して、置換または非置換のアルケニル部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、各々アリルである。

**【0153】**

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は、以下の構造：

**【0154】**

**【化183】**



20

を有する部分であり、そして工程 (c) における脱保護反応は、強酸性の条件を含む。特定の例示的な実施形態において、工程 (c) における脱保護条件は、適切な溶媒中に HCl を含む。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、THF またはアセトニトリルである。

**【0155】**

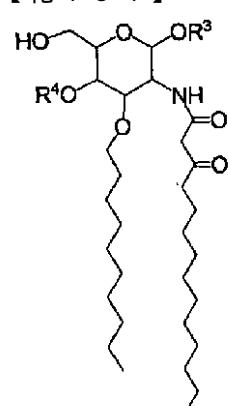
特定の例示的な実施形態において、 $X^1$  は、 $-C(=NH)R^{X1B}$  であり、ここで  $R^{X1B}$  は、置換低級アルキルまたは非置換低級アルキルであり、工程 (d) においてアルコール中間体を反応させる工程は、弱塩基の存在下において、アルコール中間体を  $R^{X1B}CN$  の構造を有する部分と反応する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、 $X^1$  は、 $-C(=NH)CX_3$  であり、ここで、X はハロゲン原子を表し、弱塩基は、 $K_2CO_3$  である。特定の例示的な実施形態において、 $X^1$  は、 $-C(=NH)CCl_3$  である。30

**【0156】**

さらに他の実施形態において、構造：

**【0157】**

**【化184】**



40

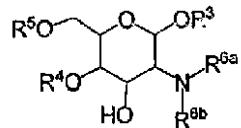
50

を有する糖類（R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり）は、以下の工程：

(a) 構造：

【0158】

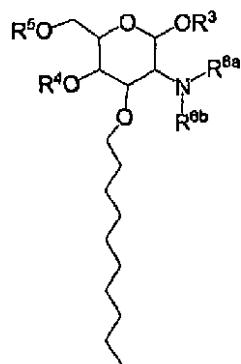
【化185】



を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成し得；そして、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して水素、もしくは適切な窒素保護基であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、一緒になって、5員の複素環式環、もしくは6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時に水素ではない）を、適切なデカニル誘導体と反応させ、構造：

【0159】

【化186】

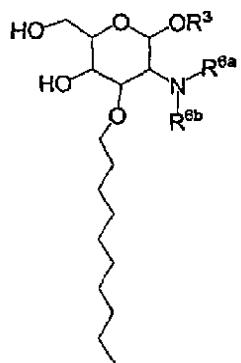


を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

(b) 適切な条件下において、工程(a)において形成されたデカニルエーテルを脱保護して、構造：

【0160】

【化187】



を有する部分的に脱保護された中間体の形成を達成する工程；

(c) 適切な条件下において、工程(b)において形成された中間体のアミド部分を脱保護し、構造：

【0161】

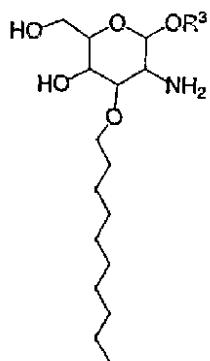
10

20

30

40

## 【化188】



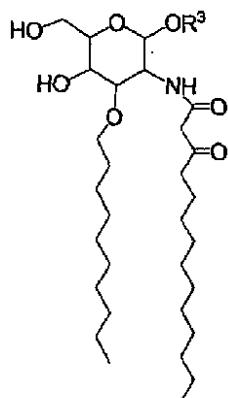
10

を有するアミン中間体を得る工程；

(d) 適切な条件下において、工程(c)において形成されたアミン中間体を、適切な  
3-オキソ-テトラデカン酸誘導体と反応させ、構造：

## 【0162】

## 【化189】



20

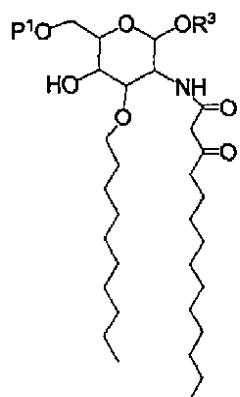
を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 適切な条件下において、工程(d)において形成されたアミド中間体を選択的に  
保護し、以下の構造：

30

## 【0163】

## 【化190】



40

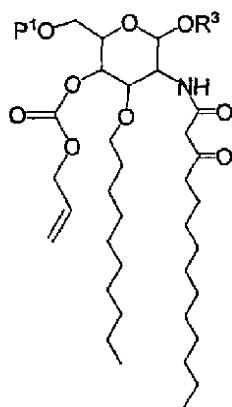
を有する保護された中間体の形成を達成する工程（ここでP<sup>1</sup>は、適切な酸素保護基である）；

(f) 適切な条件下において、工程(e)において形成された保護された中間体を適切  
な試薬と反応させ、構造：

## 【0164】

50

## 【化191】



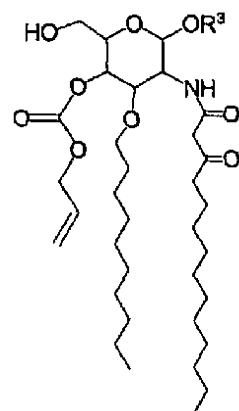
10

を有するカルボン酸アリルエステル中間体の形成を達成する工程；そして

(g) 適切な条件下において、工程(f)において形成された中間体を脱保護し、構造：

## 【0165】

## 【化192】



20

を有する糖類の形成を達成する工程

を包含するプロセスによって調製される。

## 【0166】

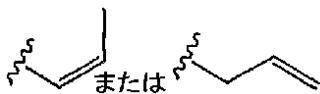
特定の実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、置換または非置換の低級アルキル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、構造：

## 【0167】

40

## 【0168】

## 【化193】



を有する部分である。

## 【0168】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=N)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であるか、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分またはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成する。特定の例示的な実施形態において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の1,3-ジオキサン部分を形成する。特定の例示的な実施形態において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン部分を形成する。

## 【0169】

特定の実施形態において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=O)OR<sup>x</sup>、-SR<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、一緒になって、=CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>の構造を有する部分を形成し、ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は同時に、水素でなく、そして、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-ZR<sup>A</sup>であり、ここで、Zは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>6a</sup>は水素であり、R<sup>6b</sup>は-C(=O)R<sup>x</sup>であり、ここでR<sup>x</sup>は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の他の例示的な実施形態において、R<sup>6a</sup>は水素であり、R<sup>6b</sup>は-C(=O)CX<sub>3</sub>であり、ここで、Xはハロゲン原子を表す。特定の他の例示的な実施形態において、R<sup>6a</sup>は水素であり、R<sup>6b</sup>は-C(=O)CF<sub>3</sub>である。

## 【0170】

さらに他の実施形態において、工程(a)において使用されるデカニル誘導体は、CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>の構造を有する部分であり、ここで、R<sup>x</sup>は、アルキルまたはアリールである。特定の例示的な実施形態において、R<sup>x</sup>は、メチルであり、デカニル誘導体は、デカニルメシラートである。特定の他の例示的な実施形態において、デカニル誘導体は、デカニルメシラートであり、そして工程(a)において、糖類を反応させる工程

は、適切な溶媒中で、糖類をNaHと反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒はTHF/NMPである。

#### 【0171】

さらに他の実施形態において、工程(b)においてデカニル誘導体を脱保護する工程は、デカニル誘導体を酸性条件に供する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、工程(b)においてデカニル誘導体を脱保護する工程は、H<sub>2</sub>O中において、デカニル誘導体をAcOHと反応させる工程を包含する。

#### 【0172】

なお他の実施形態において、R<sup>6a</sup>は水素であり、R<sup>6b</sup>は、-C(=O)CF<sub>3</sub>であり、そして工程(c)において、アミド部分を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、TBOKの存在下でアミド部分を脱保護し、次にKOHで処理する工程を包含する。特定の実施形態において、この溶媒は、DMSOである。

10

#### 【0173】

特定の他の実施形態において、工程(d)において、3-オキソ-テトラデカン酸誘導体は、それ自体3-オキソ-テトラデカン酸であり、この反応条件は、NMP中において、EDCの存在下で、アミン中間体を3-オキソ-テトラデカン酸と反応させる工程を包含する。

#### 【0174】

さらに他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であり、ここでR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-ZR<sup>A</sup>であり、ここで、Zは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、シリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、トリアルキルシリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)であり、そして工程(e)においてアミド中間体を選択的に保護する工程は、適切な溶媒中で、塩基の存在下で、工程(d)において形成されたアミド中間体を、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(TBDMSCl)と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はイミダゾールであり、およびこの溶媒はDMFである。

20

#### 【0175】

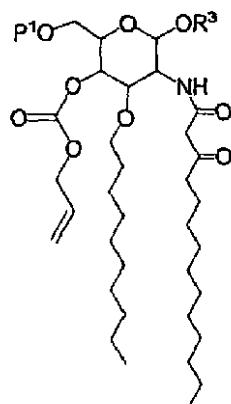
特定の他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)であり、工程(f)において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒系において、構造：

30

#### 【0176】

40

## 【化194】



10

を有する糖類を H O A c と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒系は、 i P r O H / H <sub>2</sub> O である。特定の他の実施形態において、 P <sup>1</sup> は、 t e r t - プチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、保護された糖類と H F とを反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、メチレンクロリドである。特定の他の実施形態において、 P <sup>1</sup> は、 t e r t - プチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、フッ化物触媒作用下で、保護された糖類をテトラアルキルアンモニウム試薬と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、テトラアルキルアンモニウム試薬は、フッ化テトラ - N - プチルアンモニウム ( T B A F ) である。

20

## 【0177】

なお他の実施形態において、工程 ( f ) においてカルボン酸アリルエステル中間体の形成を達成するために使用される試薬は、トリホスゲンとアリルアルコールとの組み合せを含有する。特定の例示的な実施形態において、工程 ( e ) において形成された保護された中間体を反応させ、カルボン酸アリルエステル中間体を形成する工程は、( i ) 適切な溶媒中で、塩基の存在下で保護された中間体をトリホスゲンと反応させる工程、および( ii ) 適切な条件下で、インサイチュで形成されたホスゲン付加物をアリルアルコールで捕捉する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はピリジンであり、この溶媒はトルエンである。

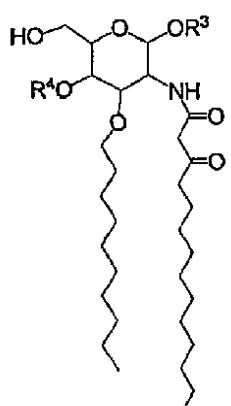
30

## 【0178】

特定の他の例示的な実施形態において、構造：

## 【0179】

## 【化195】



40

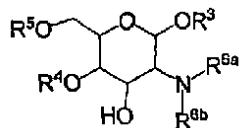
(ここで、 R <sup>3</sup> および R <sup>4</sup> は、各々独立して、適切な酸素保護基である) を有する糖類は、以下の工程：

50

( a ) 構造 :

【 0 1 8 0 】

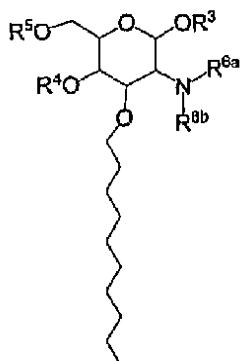
【 化 1 9 6 】



を有する糖類 ( $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は、各々独立して、適切な酸素保護基であり； $R^4$ および $R^5$ は、一緒になって、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成し得；そして、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、または $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、一緒になって、5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成し；ここで、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、同時には水素でない)を、適切なデカニル誘導体と反応させ、構造：

【 0 1 8 1 】

【 化 1 9 7 】



10

20

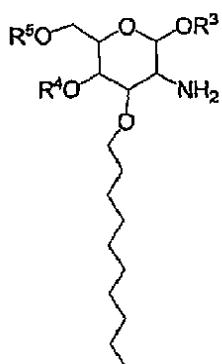
を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

( b ) 適切な条件下において、工程 ( a ) において形成されたデカニルエーテル中間体のアミド部分を、脱保護し、構造：

【 0 1 8 2 】

30

【 化 1 9 8 】



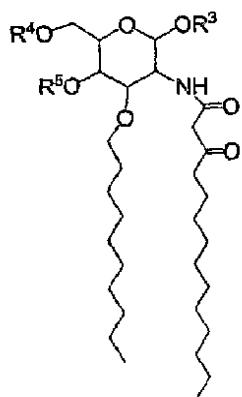
40

を有するアミンの形成を達成する工程；

( c ) 適切な条件下において、工程 ( b ) において形成されたアミン中間体を、適切な3 - オキソ - テトラデカン酸誘導体と反応させ、構造：

【 0 1 8 3 】

## 【化199】



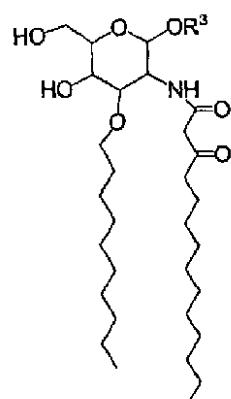
10

を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(d) 適切な条件下において、工程(c)において形成された中間体を脱保護し、構造：

## 【0184】

## 【化200】



20

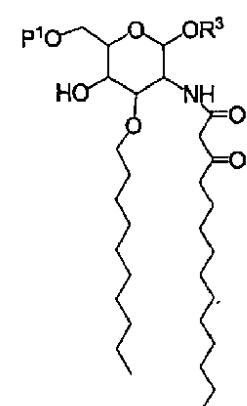
を有する部分的に脱保護されたアミド中間体の形成を達成する工程；

30

(e) 適切な条件下において、工程(d)において形成されたアミド中間体を選択的に保護し、構造：

## 【0185】

## 【化201】



40

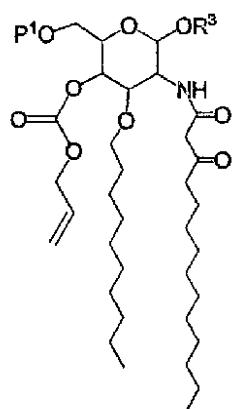
を有する保護された中間体の形成を達成する工程であって、ここで、P<sup>1</sup>は適切な酸素保護基である工程；

(f) 適切な条件下において、工程(e)において形成された保護された中間体を、適切な試薬と反応させ、構造：

50

【0186】

【化202】



10

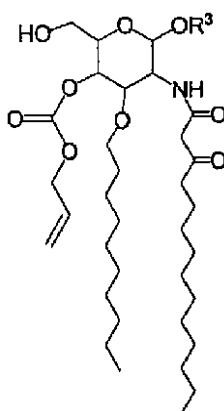
を有する炭酸アリルエステル中間体の形成を達成する工程；そして、

(g) 適切な条件下において、工程(f)において形成された中間体を、脱保護し、以下の構造：

【0187】

【化203】

20



30

を有する糖類の形成を達成する工程

を包含するプロセスにより調製される。

【0188】

特定の実施形態において、 $R^3$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=NR<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であり、ここで、 $R^x$ および $R^y$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、Zは-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^3$ は、置換または非置換の低級アルケニル部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^3$ は、構造：

【0189】

40

50

## 【化204】



を有する部分である。

## 【0190】

特定の実施形態において、 $R^4$  および  $R^5$  は、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=NR^x)R^y$ 、 $-SO_2R^x$  であるか、または  $R^4$  および  $R^5$  は、一緒になって、置換または非置換の 5 員のヘテロ環式環もしくは 6 員のヘテロ環式環を形成し；ここで、 $R^x$  および  $R^y$  は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ 、または  $-ZR^A$  であり、 $Z$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$  であり、 $R^A$  および  $R^B$  の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、 $R^4$  および  $R^5$  は、一緒になって、置換または非置換の 5 員のヘテロ環式環もしくは 6 員のヘテロ環式環を形成する。特定の例示的な実施形態において  $R^4$  および  $R^5$  は、一緒になって、置換または非置換の 1, 3-ジオキサン部分を形成する。特定の例示的な実施形態において、 $R^4$  および  $R^5$  は、一緒になって、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン部分を形成する。

## 【0191】

特定の実施形態において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-SR^x$ 、 $-SO_2R^x$  であるか、または  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、一緒になって、 $=CR^xR^y$  の構造を有する部分を形成し、ここで、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、同時に水素でなく、 $R^x$  および  $R^y$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ 、または  $-ZR^A$  であり、 $Z$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$  であり、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は、水素であり、かつ  $R^{6b}$  は、 $-C(=O)R^x$  であり、ここで  $R^x$  は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は水素であり、かつ  $R^{6b}$  は、 $-C(=O)CX_3$  であり、ここで  $X$  はハロゲン原子を表す。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は、水素であり、かつ  $R^{6b}$  は  $-C(=O)CF_3$  である。

## 【0192】

さらに他の実施形態において、工程 (a) において使用されるデカニル誘導体は、 $C_3H_3(C_2H_2)_9SO_2R^x$  の構造を有する部分であり、ここで、 $R^x$  はアルキルまたはアリールである。特定の例示的な実施形態において、 $R^x$  はメチルであり、デカニル誘導体は、デカニルメシラートである。特定の他の例示的な実施形態において、デカニル誘導体はデカニルメシラートであり、工程 (a) において糖類を反応させる工程は、適切な溶媒

10

20

30

40

50

中で、糖類を N a H と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、 T H F / N M P である。

#### 【 0 1 9 3 】

なお他の実施形態において、  $R^6$ <sup>a</sup> は水素であり、  $R^6$ <sup>b</sup> は - C ( = O ) C F<sub>3</sub> であり、および工程 ( b ) においてデカニルエーテルのアミド部分を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、 t B u O K の存在下にてアミド部分を脱保護し、次に K O H で処理する工程を包含する。特定の実施形態において、この溶媒は D M S O である。

#### 【 0 1 9 4 】

特定の他の実施形態において、工程 ( c ) における 3 - オキソ - テトラデカン酸誘導体は、それ自体 3 - オキソ - テトラデカン酸であり、そしてこの反応条件は、 N M P 中で、 E D C の存在下にてアミン中間体を 3 - オキソ - テトラデカン酸と反応させる工程を包含する。

#### 【 0 1 9 5 】

さらに他の実施形態において、工程 ( d ) において中間体を脱保護する工程は、この中間体を酸性条件に供する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、工程 ( d ) において中間体を脱保護する工程は、 H<sub>2</sub> O 中でデカニル誘導体を A c O H と反応させる工程を包含する。

#### 【 0 1 9 6 】

さらに他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 - C ( = O ) R<sup>X</sup> 、 - C ( = S ) R<sup>X</sup> 、 - C ( = N R<sup>X</sup> ) R<sup>Y</sup> 、 - S O<sub>2</sub> R<sup>X</sup> であり、ここで R<sup>X</sup> および R<sup>Y</sup> は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 - C ( = O ) R<sup>A</sup> または - Z R<sup>A</sup> であり、 Z は、 - O - 、 - S - 、 - N R<sup>B</sup> であり、 R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 P<sup>1</sup> は、シリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、 P<sup>1</sup> は、トリアルキルシリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、そして工程 ( e ) においてアミド中間体を選択的に保護する工程は、適切な溶媒中で、塩基の存在下にて、工程 ( d ) において形成されたアミド中間体を、 t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド ( T B D M S C l ) と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はイミダゾールであり、およびこの溶媒は D M F である。

#### 【 0 1 9 7 】

特定の他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒系において、構造：

#### 【 0 1 9 8 】

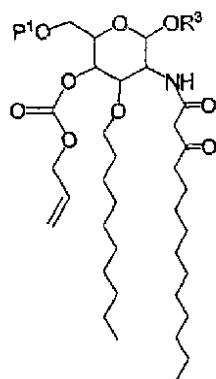
10

20

30

40

## 【化205】



10

を有する糖類を H O A c と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒系は、 i P r O H / H<sub>2</sub>O である。特定の他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、保護された糖類と H F とを反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、メチレンクロリドである。特定の他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、フッ化物触媒作用下で、保護された糖類をテトラアルキルアンモニウム試薬と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、テトラアルキルアンモニウム試薬は、フッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム ( T B A F ) である。

20

## 【0199】

なお他の実施形態において、工程 ( f ) において炭酸アリルエステル中間体の形成を達成するために使用される試薬は、トリホスゲンとアリルアルコールとの組み合せを包含する。特定の例示的な実施形態において、工程 ( e ) において形成された保護された中間体を反応させ、炭酸アリルエステル中間体を形成する工程は、( i ) 適切な溶媒中で、塩基の存在下で保護された中間体をトリホスゲンと反応させる工程、および( ii ) 適切な条件下で、インサイチュで形成されたホスゲン付加物をアリルアルコールで捕捉する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はピリジンであり、この溶媒はトルエンである。

30

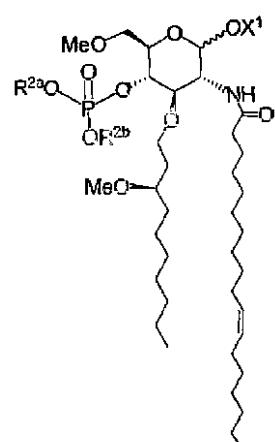
## 【0200】

特定の実施形態において、本発明は、 B 1 2 8 7 を調製するための方法を提供し、この方法は以下の工程を包含する：

( a ) 構造：

## 【0201】

## 【化206】



40

を有する单糖類 ( ここで、 O X<sup>1</sup> は、グリコシル化を達成するための適切な脱離基を表し

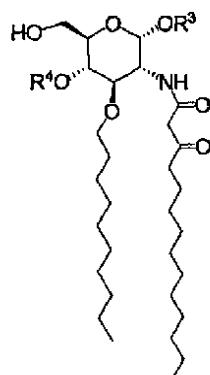
50

; そして、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリールである ) の、

以下の構造 :

【0202】

【化207】

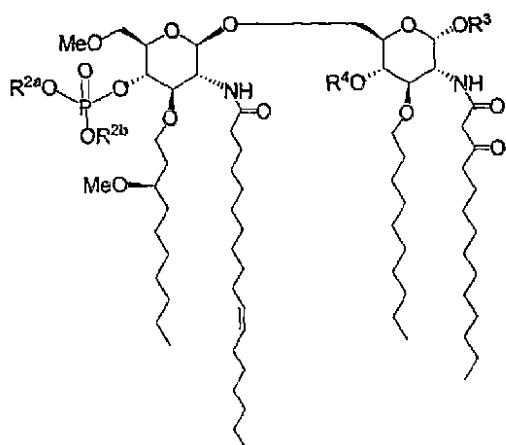


10

を有する单糖類 (ここで、 $R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して適切な酸素保護基である) と  
の、構造 ;

【0203】

【化208】



20

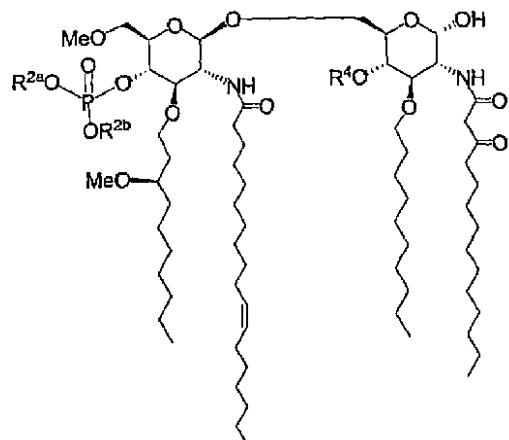
30

を有する二糖類の形成を達成する条件下でグリコシリ化する工程；

(b) 適切な条件下で、工程 (a) において形成された二糖類を脱保護し、以下の構造  
:

【0204】

## 【化209】



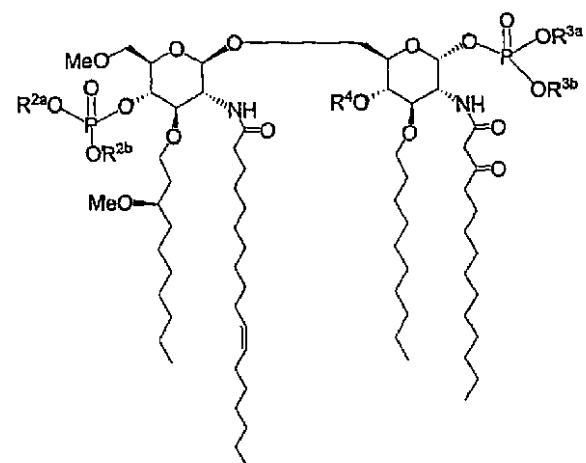
10

を有する部分的に脱保護された二糖類の形成を達成する工程；

(c) 適切な条件下で、工程 (b) において形成された部分的に脱保護された二糖類を適切な試薬と反応させ、構造：

## 【0205】

## 【化210】



20

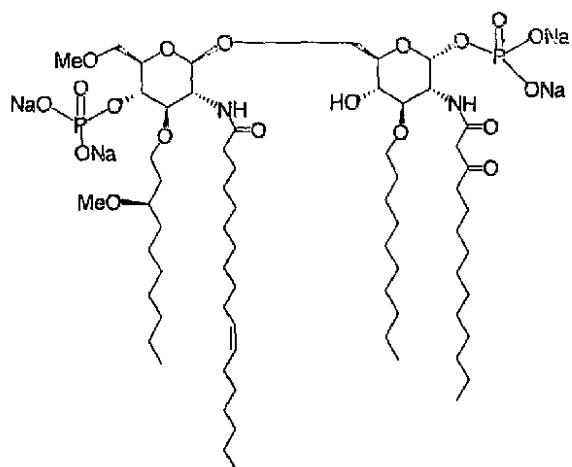
30

を有する二リン酸化された二糖類の形成を達成する工程（ここで、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリールである）；そして、

(e) 適切な条件下で、工程 (c) において、形成された二リン酸化された二糖類を一つ以上の適切な試薬で処理し、構造：

## 【0206】

【化211】



10

を有する二糖類の形成を達成する工程。

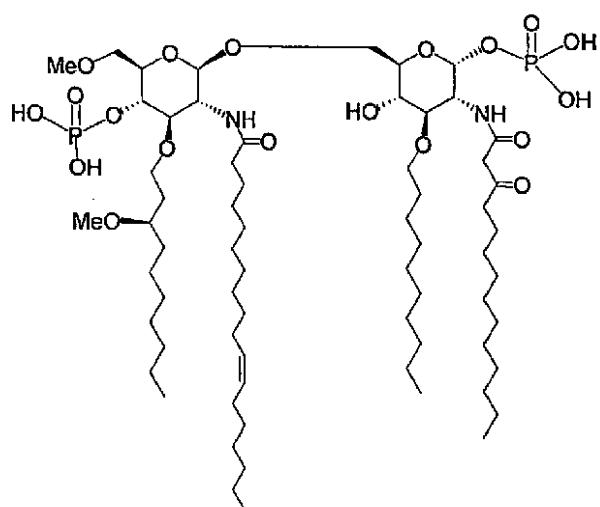
【0207】

さらに他の実施形態において、適切な条件下で、工程(c)において形成された二リン酸化された二糖類を一つ以上の適切な試薬で処理する工程により、構造：

【0208】

【化212】

20

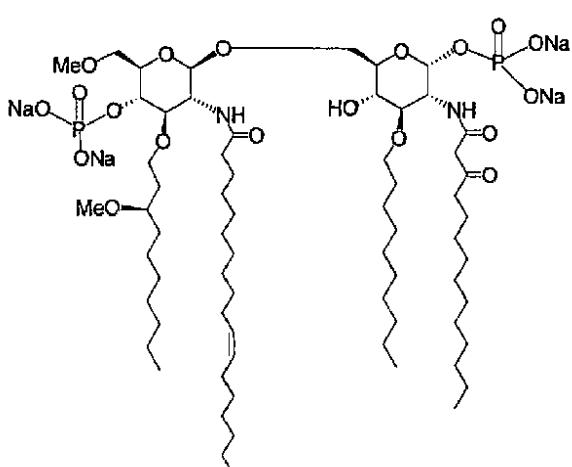


30

(これは精製され、対応するテトラナトリウム塩：

【0209】

【化213】



40

50

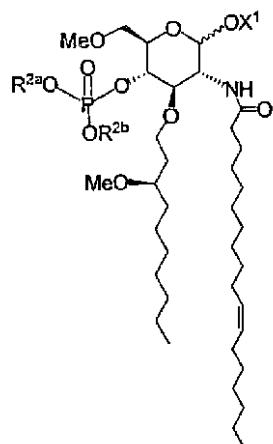
を得る)を有する化合物の形成を誘導する工程。

**【0210】**

特定の実施形態において、 $X^1$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)^{X1A}$ 、 $-C(S)R^{X1A}$ 、 $-C(NR^{X1A})R^{X1B}$ 、 $-SO_2R^{X1A}$ 、であり、ここで、 $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ 、または $-ZR^A$ であり、Zは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、 $R^A$ および $R^B$ の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $X^1$ は、 $-C(=NR^{X1A})R^{X1B}$ または $-SO_2R^{X1A}$ であり、ここで $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は各々独立して、水素、または脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $X^1$ は、 $-C(=NR^{X1A})R^{X1B}$ であり、ここで、 $R^{X1A}$ および $R^{X1B}$ は、各々独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 $R^{X1A}$ は水素であり、 $R^{X1B}$ は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 $R^{X1A}$ は水素であり、 $R^{X1B}$ は、 $-CX_3$ であり、ここでXはハロゲン原子を表す。特定の例示的な実施形態において、 $R^{X1A}$ は、水素であり、 $R^{X1B}$ は $-CCl_3$ であり、そして $X^1$ は、 $-C(=NH)CCl_3$ である。特定の例示的な実施形態において、 $X^1$ は、 $-C(=NH)CCl_3$ であり、グリコシル化工程(a)は、強酸性条件下で行われる。特定の例示的な実施形態において、グリコシル化条件は、有機スルホン酸、および適切な溶媒を包含する。特定の例示的な実施形態において、有機スルホン酸は、アルカンスルホン酸である。特定の実施形態において、アルキルスルホン酸は、 $MesO_3H$ または $EtsO_3H$ である。特定の実施形態において、溶媒は、非極性溶媒である。特定の例示的な実施形態において、非極性溶媒は、トルエン、ヘキサン、またはその混合物である。特定の実施形態において、グリコシル化条件は、亜鉛トリフラーート( $Zn(OTf)_2$ )および適切な溶媒を包含する。特定の例示的な実施形態において、グリコシル化条件は、亜鉛トリフラーート( $Zn(OTf)_2$ )およびメチレンクロリドを包含する。さらに他の実施形態において、グルコシル化条件は、銀トリフラーート( $AgOTf$ )および適切な溶媒を包含する。なお他の実施形態において、グルコシル化条件は、銀トリフラーート( $AgOTf$ )およびメチレンクロリドを包含する。特定の実施形態において、グリコシル化工程(a)において、構造：

**【0211】**

## 【化214】



10

を有する単糖類が過剰に使用される。特定の実施形態において、1.1～約3.0当量のすぐ上に記載される単糖類が使用される。特定の他の実施形態において、1.2～約2.9当量が使用される。特定の他の実施形態において、1.3～約2.8当量が使用される。特定の他の実施形態において、1.5～約2.5当量が使用される。特定の他の実施形態において、1.6～約2.3当量が使用される。特定の例示的な実施形態において、1.8～約2.0当量が使用される。

## 【0212】

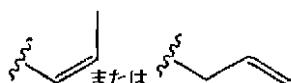
20

特定の実施形態において、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、Zは-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、置換または非置換の低級アルケニル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、以下の構造：

30

## 【0213】

## 【化215】



を有する部分である。

40

## 【0214】

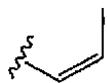
特定の実施形態において、脱保護工程(b)において使用される反応条件は、適切な溶媒中に強酸を含有する。特定の例示的な実施形態において、この強酸はHFであり、この溶媒はアセトニトリルである。

## 【0215】

特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、以下の構造：

## 【0216】

## 【化216】



を有する部分であり、そして脱保護工程（b）の反応条件は、適切な溶媒中に強酸を含有する。特定の例示的な実施形態において、この強酸はHFであり、この溶媒はアセトニトリルである。

## 【0217】

特定の他の実施形態において、工程（c）における試薬は、リン酸化剤である。特定の実施形態において、工程（c）における反応条件は、ビス（アリルオキシ）ジイソプロピルアミノホスフィンおよび酸化剤を含有する。特定の例示的な実施形態において、この酸化剤はオキソンである。

## 【0218】

特定の実施形態において、 $R^{2\text{ a}}$ 、 $R^{2\text{ b}}$ 、 $R^{3\text{ a}}$ および $R^{3\text{ b}}$ は、各々独立して、置換または非置換のアルケニル部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^{2\text{ a}}$ 、 $R^{2\text{ b}}$ 、 $R^{3\text{ a}}$ 、 $R^{3\text{ b}}$ は、各々アリルである。

## 【0219】

さらに他の実施形態において、 $R^4$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=NR^x)R^y$ 、 $-SO_2R^x$ であり、ここで、 $R^x$ および $R^y$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ 、または $-ZR^A$ であり、Zは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、 $R^A$ および $R^B$ の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、 $R^4$ は、 $-C(=O)OR^A$ であり、ここで、 $R^A$ は、置換または非置換の、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリールである。特定の例示的な実施形態において、 $R^4$ は、 $-C(=O)OR^X$ であり、ここで $R^X$ は、置換または非置換のアルキル、アルケニルである。特定の例示的な実施形態において、 $R^X$ は、アリルであり、そして $R^4$ は、 $-C(=O)OCH_2CH=CH_2$ である。

## 【0220】

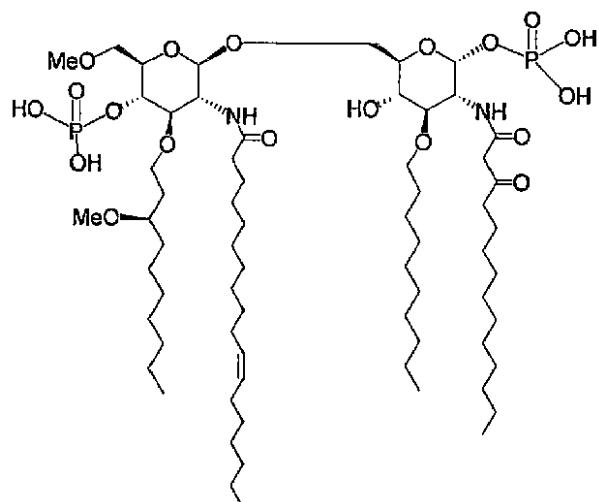
特定の他の実施形態において、 $R^{2\text{ a}}$ 、 $R^{2\text{ b}}$ 、 $R^{3\text{ a}}$ および $R^{3\text{ b}}$ は、各々アリルであり、 $R^4$ は、 $-C(=O)OCH_2CH=CH_2$ であり、そして工程（d）における脱保護条件は、適切な溶媒中にPd(PPh<sub>3</sub>)を含有する。特定の例示的な実施形態において、工程（d）における処理条件は、トリフェニルホスフィンおよび酢酸をさらに含有する。

## 【0221】

なお他の実施形態において、構造：

## 【0222】

## 【化217】



10

を有する化合物の精製は、クロマトグラフィー分離および塩基での処理を包含する。特定の例示的な実施形態において、精製プロセスは、(i)イオン交換クロマトグラフィー、(ii)ROROS 50 R2、メタノール、そして(iii)NaOH水溶液での処理を包含する。

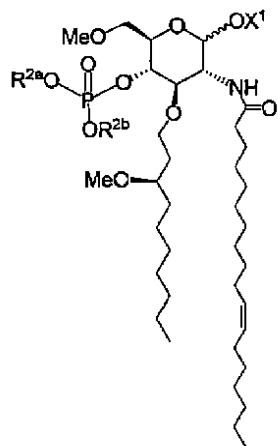
20

## 【0223】

特定の例示的な実施形態において、構造：

## 【0224】

## 【化218】



30

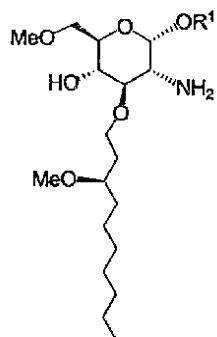
を有する糖類（ここでOX<sup>1</sup>は、グリコシル化反応を達成するための適切な脱離基を表し；そして、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリールである）が、以下の工程：

40

(a)構造：

## 【0225】

【化219】

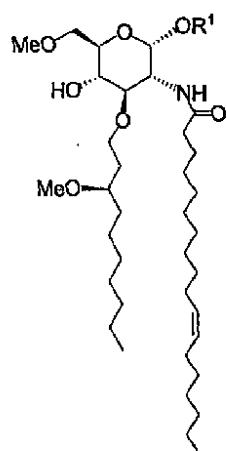


10

を有するアミン（R<sup>1</sup>は適切な酸素保護基である）を、適切なバクセノイル酸誘導体と反応させ、構造：

【0226】

【化220】



20

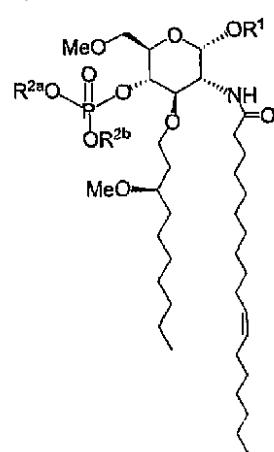
を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(b) 工程 (a)において形成されたアミド中間体を、適切な試薬と反応させ、構造：

30

【0227】

【化221】



40

を有するリン酸化された糖類の形成を達成する工程（R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリールである）；そして

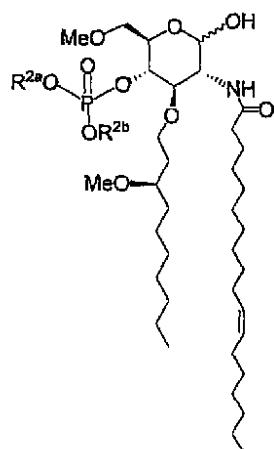
(c) 適切な反応条件下で、工程 (b)において形成されたリン酸化された糖類を脱保

50

護し、構造：

【0228】

【化222】



10

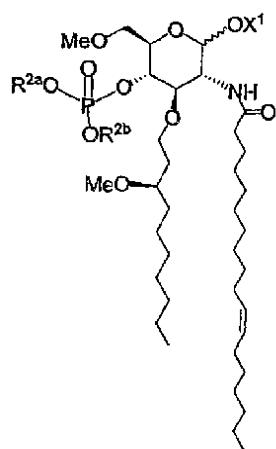
を有するアルコール中間体の形成を達成する工程；

(d) 適切な条件下で、工程(c)において形成されたアルコール中間体を反応させ、構造：

【0229】

20

【化223】



30

を有する糖類の形成を達成する工程(OX<sup>1</sup>は、グリコシル化反応を達成するための適切な脱離基を表す)

を包含するプロセスによって調製される。

【0230】

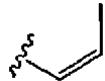
特定の実施形態において、R<sup>1</sup>はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=NR<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であり、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、Zは-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R

40

50

<sup>1</sup> は、置換または非置換の低級アルキル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>1</sup> は、構造：

【0231】  
【化223A】



を有する部分である。

【0232】

特定の実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、バクセノイルクロリドである。特定の例示的な実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、-11-シス-バクセノイルクロリドである。特定の他の例示的な実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、バクセノイルクロリドであり、工程(a)においてアミンをバクセノイル酸誘導体と反応させるための反応条件は、弱塩基を含有する。特定の他の例示的な実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、-11-シス-バクセノイルクロリドであり、工程(a)においてアミンをバクセノイル酸誘導体と反応させるための反応条件は、弱塩基を含有する。特定の例示的な実施形態において、工程(a)のバクセノイル酸誘導体は、-11-シス-バクセノイルクロリドである。特定の例示的な実施形態において、弱塩基は、NaHCO<sub>3</sub>水溶液である。特定の他の例示的な実施形態において、弱塩基は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液である。

10

【0233】

特定の他の実施形態において、工程(b)における試薬は、リン酸化剤である。特定の例示的な実施形態において、工程(b)における反応条件は、ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノホスフィンおよび酸化剤を含有する。特定の例示的な実施形態において、酸化剤は、オキソソーンである。特定の他の例示的な実施形態において、工程(b)における反応条件は、テトラゾールをさらに含有する。特定の他の例示的な実施形態において、工程(b)における反応条件は、ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノホスフィン(DPP)、トリフルオロ酢酸ピリジニウム、および酸化剤を含有する。特定の例示的な実施形態において、酸化剤は、過酸化水素である。

20

【0234】

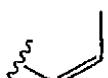
特定の実施形態において、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々独立して置換または非置換のアルケニル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々アリルである。

30

【0235】

さらに他の実施形態において、R<sup>1</sup>は、構造：

【0236】  
【化224】



を有する部分であり、工程(c)における脱保護反応は、強酸性条件を包含する。特定の例示的な実施形態において、工程(c)における脱保護条件は、適切な溶媒中にHClを含有する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、THFまたはアセトニトリルである。

40

【0237】

特定の例示的な実施形態において、X<sup>1</sup>は、-C(=NR)R<sup>X1B</sup>であり、R<sup>X1B</sup>は、置換または非置換の低級アルキルであり、工程(d)においてアルコール中間体を反応させる工程は、弱塩基の存在下で、アルコール中間体を、R<sup>X1B</sup>CNの構造を有する部分と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、X<sup>1</sup>は、-C(=

50

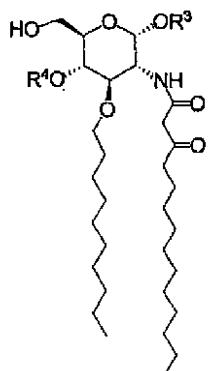
$\text{N H})\text{C X}_3$  であり、 $X$  はハロゲン原子を表し、そして弱塩基は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  である。特定の例示的な実施形態において、 $\text{X}^1$  は、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{CCl}_3$  である。

## 【0238】

さらに他の実施形態において、構造：

## 【0239】

## 【化225】



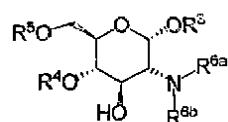
10

(ここで、 $R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、適切な酸素保護基である) を有する糖類は、以下の工程：

(a) 構造：

## 【0240】

## 【化226】



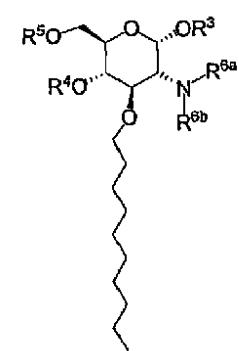
20

を有する糖類 (ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は、各々独立して、適切な酸素保護基であり； $R^4$  および  $R^5$  は、一緒になって、置換または非置換の 5 員の複素環式環もしくは 6 員の複素環式環を形成し得；そして、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、または  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、一緒になって、5 員の複素環式環もしくは 6 員の複素環式環を形成し； $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、同時には水素でない) を、適切なデカニル誘導体と反応させ、構造：

30

## 【0241】

## 【化227】



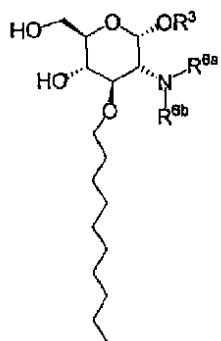
40

を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

(b) 適切な条件下で、工程 (a) において形成されたデカニルエーテルを脱保護し、構造：

## 【0242】

## 【化228】



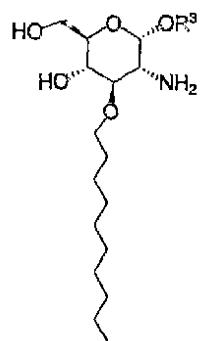
10

を有する部分的に脱保護された中間体の形成を達成する工程；

(c) 適切な条件下で、工程(c)において形成された中間体のアミド部分を脱保護し、構造：

## 【0243】

## 【化229】



20

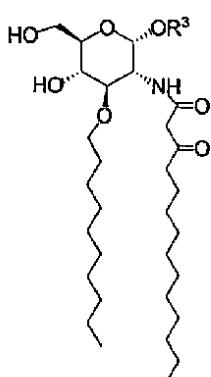
を有するアミン中間体を得る工程；

(d) 適切な条件下で、工程(c)において形成されたアミン中間体を適切な3-オキソ-テトラデカン酸中間体と反応させ、構造：

## 【0244】

30

## 【化230】



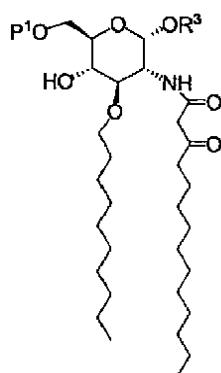
40

を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 適切な条件下で、工程(d)において形成されたアミド中間体を選択的に保護し、構造：

## 【0245】

## 【化231】

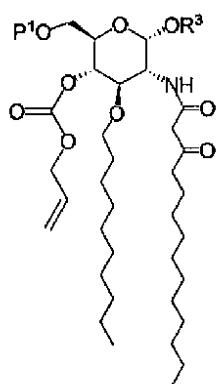


10

を有する保護された中間体の形成を達成する工程（P<sup>1</sup>は適切な酸素保護基である）；  
 （f）適切な条件下で、工程（e）において形成された保護された中間体を、適切な試薬と反応させ、構造：

## 【0246】

## 【化232】



20

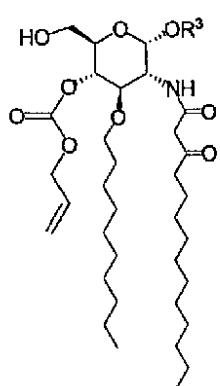
を有する炭酸アリルエステル中間体の形成を達成する工程；そして、

（g）適切な条件下で、工程（f）において形成された中間体を脱保護し、構造：

## 【0247】

30

## 【化233】



40

を有する糖類の形成を達成する工程  
 を包含するプロセスにより調製される。

## 【0248】

特定の実施形態において、R<sup>3</sup>はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=NR<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であり、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテ

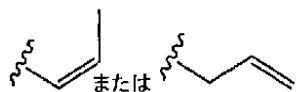
50

ロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、置換または非置換の低級アルキル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、構造：

10

【0249】

【化234】



を有する部分である。

【0250】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であるか、または一緒になったR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、一緒になったR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、置換または非置換の5員の複素環式環もしくは6員の複素環式環を形成する。特定の例示的な実施形態において、一緒になったR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、置換または非置換の1,3-ジオキサン部分を形成する。特定の例示的な実施形態において、一緒になったR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン部分を形成する。

20

【0251】

特定の実施形態において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-SR<sup>X</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、一緒になって、=CR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>の構造を有する部分を形成し、ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時に水素でなく、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、ま

30

40

50

たはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$ は、水素であり、かつ $R^{6b}$ は、-C(=O)R $\times$ であり、ここでR $\times$ は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$ は水素であり、かつ $R^{6b}$ は、-C(=O)CX<sub>3</sub>であり、ここでXはハロゲン原子を表す。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$ は、水素であり、かつ $R^{6b}$ は-C(=O)CF<sub>3</sub>である。

#### 【0252】

さらに他の実施形態において、工程(a)において使用されるデカニル誘導体は、CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R $\times$ の構造を有する部分であり、ここで、R $\times$ はアルキルまたはアリールである。特定の例示的な実施形態において、R $\times$ はメチルであり、デカニル誘導体は、デカニルメシラートである。特定の他の例示的な実施形態において、デカニル誘導体はデカニルメシラートであり、工程(a)において糖類を反応させる工程は、適切な溶媒中で糖類をNaHと反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、THF/NMPである。10

#### 【0253】

さらに他の実施形態において、工程(b)においてデカニル誘導体を脱保護する工程は、デカニル誘導体を酸性条件に供する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、工程(b)において、デカニル誘導体を脱保護する工程は、H<sub>2</sub>O中において、デカニル誘導体をAcOHと反応させる工程を包含する。

#### 【0254】

なお他の実施形態において、R $^{6a}$ は水素であり、R $^{6b}$ は-C(=O)CF<sub>3</sub>であり、そして工程(c)において、アミド部分を脱保護する工程は、適切な溶媒中でtBuOKの存在下にて、アミド部分を脱保護し、次にKOHで処理する工程を包含する。特定の実施形態において、この溶媒は、DMSOである。20

#### 【0255】

特定の他の実施形態において、工程(d)において3-オキソ-テトラデカン酸誘導体は、それ自体3-オキソ-テトラデカン酸であり、そしてこの反応条件は、NMP中において、EDCの存在下にて、アミン中間体を3-オキソ-テトラデカン酸と反応させる工程を包含する。

#### 【0256】

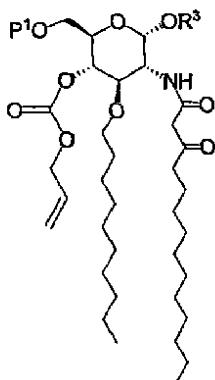
さらに他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R $\times$ 、-C(=S)R $\times$ 、-C(=NR $\times$ )R $\gamma$ 、-SO<sub>2</sub>R $\times$ であり、ここでR $\times$ およびR $\gamma$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R $A$ または-ZR $A$ であり、ここで、Zは、-O-、-S-、-NR $B$ であり、ここで、R $A$ およびR $B$ の各々の存在は、独立して水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、シリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、トリアルキルシリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)であり、そして工程(e)においてアミド中間体を選択的に保護する工程は、適切な溶媒中で、塩基の存在下にて、工程(d)において形成されたアミド中間体を、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(TBDMSCl)と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はイミダゾールであり、この溶媒はDMFである。3040

#### 【0257】

特定の他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）であり、工程（f）において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒系において、構造：

【0258】

【化235】



10

を有する糖類をHOAcと反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒系は、iPrOH/H<sub>2</sub>Oである。特定の他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）であり、工程（f）において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、保護された糖類をHFと反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、メチレンクロリドである。特定の他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）であり、工程（f）において形成された中間体を脱保護する工程は、フッ化物触媒作用下で、保護された糖類をテトラアルキルアンモニウム試薬と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、テトラアルキルアンモニウム試薬は、テトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）である。

20

【0259】

なお他の実施形態において、工程（f）において炭酸アリルエステル中間体の形成を達成するために使用される試薬は、トリホスゲンおよびアリルアルコールの組み合せを含有する。特定の例示的な実施形態において、工程（e）において形成された保護された中間体を反応させ、炭酸アリルエステル中間体を形成する工程は、（i）適切な溶媒中で、塩基の存在下で保護された中間体をトリホスゲンと反応させる工程、および（ii）適切な条件下で、インサイチュで形成されたホスゲン付加物をアリルアルコールで捕捉する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はピリジンであり、この溶媒はトルエンである。

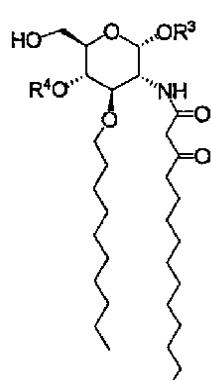
30

【0260】

特定の他の例示的な実施形態において、構造：

【0261】

【化236】



40

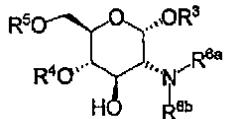
50

を有する糖類（R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり）は、以下の工程：

（a）構造：

【0262】

【化237】

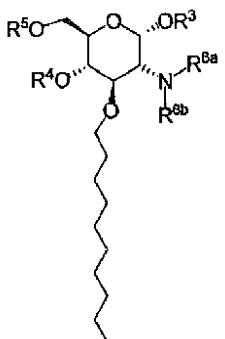


を有する糖類（ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、適切な酸素保護基であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一緒になって、置換または非置換の5員もしくは6員の複素環式環を形成し得；そして

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、各々独立して、水素もしくは適切な窒素保護基であるか、またはR<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、5員または6員の複素環式環を形成し；ここで、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、同時には水素でない）を、適切なデカニル誘導体と反応させ、構造：

【0263】

【化238】

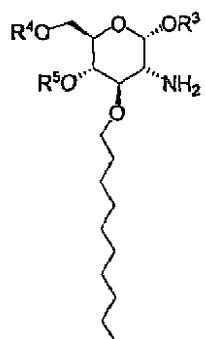


を有するデカニルエーテルの形成を達成する工程；

（b）工程（a）において形成されたデカニルエーテル中間体のアミド部分を、適切な条件下で脱保護し、構造：

【0264】

【化239】



を有する、アミンの形成を達成する工程；

（c）工程（b）において形成されたアミン中間体を、適切な条件下で適切な3-オキソ-テトラデカン酸誘導体と反応させ、構造：

【0265】

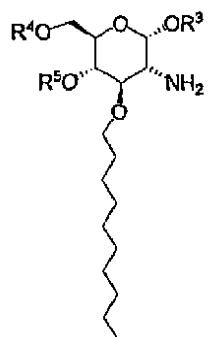
10

20

30

40

【化240】



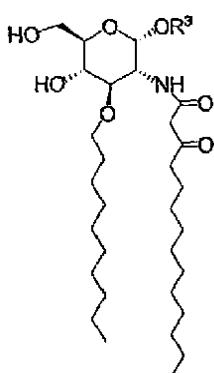
10

を有するアミド中間体の形成を達成する工程；

(d) 工程 (c)において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、構造：

【0266】

【化241】



20

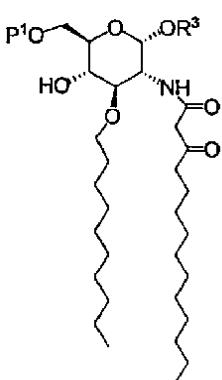
を有する部分的に脱保護されたアミド中間体の形成を達成する工程；

(e) 工程 (d)において形成されたアミド中間体を、適切な条件下で選択的に保護し、構造：

30

【0267】

【化242】



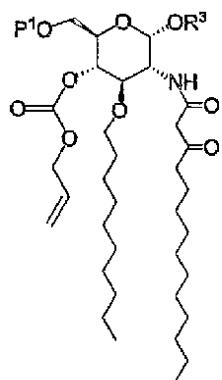
40

を有する保護された中間体の形成を達成する工程 (P<sup>1</sup>は適切な酸素保護基である)；

(f) 工程 (e)において形成された保護された中間体を、適切な条件下で、適切な試薬と反応させ、構造：

【0268】

## 【化243】



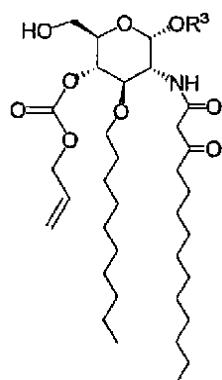
10

を有する炭酸アリルエステル中間体の形成を達成する工程；

(g) 工程 (f) において形成された中間体を、適切な条件下で脱保護し、以下の構造：

## 【0269】

## 【化244】



20

を有する糖類の形成を達成する工程

を包含するプロセスにより調製される。

30

## 【0270】

特定の実施形態において、R<sup>3</sup>はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>x</sup>、-C(=S)R<sup>x</sup>、-C(=NR<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>であり、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>、または-ZR<sup>A</sup>であり、ここでZは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、ここでR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、置換または非置換の低級アルキル部分である。特定の例示的な実施形態において、R<sup>3</sup>は、構造：

40

## 【0271】

## 【化245】



を有する部分である。

## 【0272】

特定の実施形態において、 $R^4$  および  $R^5$  は、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=NR^x)R^y$ 、 $-SO_2R^x$  であるか、または一緒になった  $R^4$  および  $R^5$  は、置換または非置換の 5 員の複素環式環もしくは 6 員の複素環式環を形成し；ここで、 $R^x$  および  $R^y$  は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ 、または  $-ZR^A$  であり、ここで  $Z$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$  であり、ここで  $R^A$  および  $R^B$  の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、一緒になった  $R^4$  および  $R^5$  は、置換または非置換の 5 員の複素環式環もしくは 6 員の複素環式環を形成する。特定の例示的な実施形態において、一緒になった  $R^4$  および  $R^5$  は、置換または非置換の 1, 3-ジオキサン部分を形成する。特定の例示的な実施形態において、一緒になった  $R^4$  および  $R^5$  は、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン部分を形成する。

## 【0273】

特定の実施形態において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-SR^x$ 、 $-SO_2R^x$  であるか、または  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、一緒になって、 $=CR^xR^y$  の構造を有する部分を形成し、ここで、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、同時に水素でなく、そして、 $R^x$  および  $R^y$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$  または  $-ZR^A$  であり、 $Z$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$  であり、 $R^A$  および  $R^B$  の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は水素であり、 $R^{6b}$  は、 $-C(=O)R^x$  であり、ここで  $R^x$  は、置換または非置換の低級アルキルである。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は水素であり、 $R^{6b}$  は  $-C(=O)CX_3$  であり、ここで、 $X$  はハロゲン原子を表す。特定の他の例示的な実施形態において、 $R^{6a}$  は水素であり、 $R^{6b}$  は  $-C(=O)CF_3$  である。

## 【0274】

さらに他の実施形態において、工程 (a) において使用されるデカニル誘導体は、 $C_3H_3(C_2H_2)_9SO_2R^x$  の構造を有する部分であり、ここで、 $R^x$  は、アルキルまたはアリールである。特定の例示的な実施形態において、 $R^x$  はメチルであり、デカニル誘導体はデカニルメシラートである。特定の他の例示的な実施形態において、デカニル誘導体は、デカニルメシラートであり、そして工程 (a) において、糖類を反応させる工程は、

適切な溶媒中で、糖類をNaHと反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒はTHF/NMPである。

#### 【0275】

なお他の実施形態において、R<sup>6a</sup>は水素であり、R<sup>6b</sup>は-C(=O)CF<sub>3</sub>であり、および工程(b)においてデカニルエーテルのアミド部分を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、tBuOKの存在下にてアミド部分を脱保護し、次にKOHで処理する工程を包含する。特定の実施形態において、この溶媒はDMSOである。

#### 【0276】

特定の他の実施形態において、工程(c)における3-オキソ-テトラデカン酸誘導体は、それ自体3-オキソ-テトラデカン酸であり、そしてこの反応条件は、NMP中で、EDCの存在下にてアミン中間体を3-オキソ-テトラデカン酸と反応させる工程を包含する。

10

#### 【0277】

さらに他の実施形態において、工程(d)において中間体を脱保護する工程は、この中間体を酸性条件に供する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、工程(d)において中間体を脱保護する工程は、H<sub>2</sub>O中でデカニル誘導体をAcOHと反応させる工程を包含する。

#### 【0278】

さらに他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、シリル、-C(=O)R<sup>X</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=NR<sup>X</sup>)R<sup>Y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>X</sup>であり、ここでR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>A</sup>または-ZR<sup>A</sup>であり、Zは、-O-、-S-、-NR<sup>B</sup>であり、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>の各々の存在は、独立して、水素、またはアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、シクロアルキニル部分、ヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、ヘテロアルキニル部分、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分、ヘテロシクロアルキニル部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アリール部分、もしくはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、シリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、トリアルキルシリル保護基である。特定の例示的な実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)であり、そして工程(e)においてアミド中間体を選択的に保護する工程は、適切な溶媒中で、塩基の存在下にて、工程(d)において形成されたアミド中間体を、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(TBDMSCl)と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はイミダゾールであり、およびこの溶媒はDMFである。

20

#### 【0279】

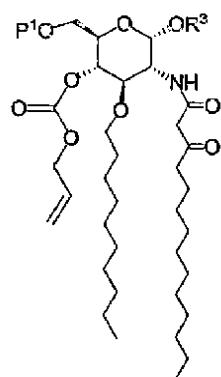
特定の他の実施形態において、P<sup>1</sup>は、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)であり、工程(f)において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒系において、構造：

30

#### 【0280】

40

## 【化246】



10

を有する糖類を H O A c と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒系は、 i P r O H / H<sub>2</sub>O である。特定の他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、適切な溶媒中で、保護された糖類を H F と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この溶媒は、メチレンクロリドである。特定の他の実施形態において、 P<sup>1</sup> は、 t e r t - ブチルジメチルシリル ( T B D M S ) であり、工程 ( f ) において形成された中間体を脱保護する工程は、フッ化物触媒作用下で、保護された糖類をテトラアルキルアンモニウム試薬と反応させる工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、テトラアルキルアンモニウム試薬は、フッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム ( T B A F ) である。

20

## 【0281】

なお他の実施形態において、工程 ( f ) において炭酸アリルエステル中間体の形成を達成するために使用される試薬は、トリホスゲンとアリルアルコールとの組み合せを含有する。特定の例示的な実施形態において、工程 ( e ) において形成された保護された中間体を反応させ、炭酸アリルエステル中間体を形成する工程は、( i ) 適切な溶媒中で、塩基の存在下にて保護された中間体をトリホスゲンと反応させる工程、および ( i i ) 適切な条件下で、インサイチュで形成されたホスゲン付加物をアリルアルコールで捕捉する工程を包含する。特定の例示的な実施形態において、この塩基はピリジンであり、この溶媒はトルエンである。

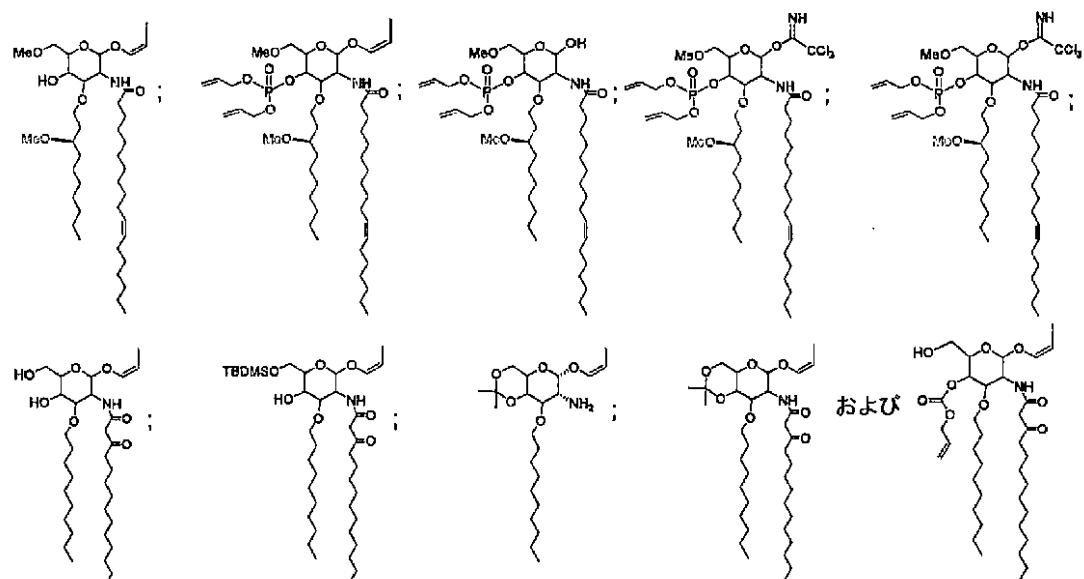
30

## 【0282】

別の局面において、本発明は、 B 1 2 8 7 およびその立体異性体の調製のために有用な中間体を提供する。好ましい実施形態としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

## 【0283】

## 【化247】

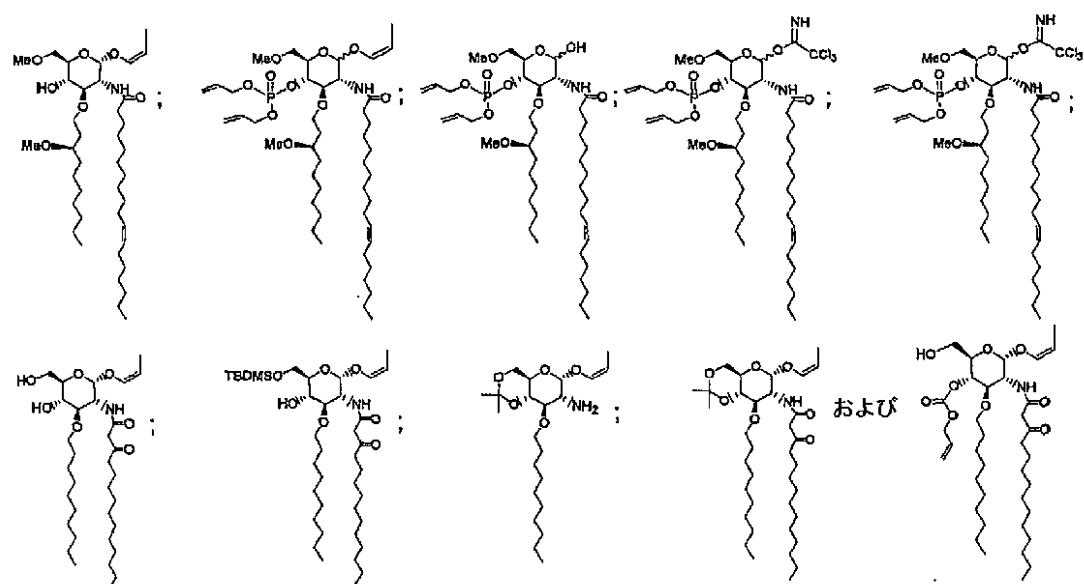


10

特に好ましい実施形態としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

## 【0284】

## 【化248】



20

(合成の全体像)

実施者は、糖化学の確立した文献を、合成計画、保護基、および他の物質に関する指導についての本明細書中に含まれる情報、ならびにB1287およびその立体異性体の合成のために有用な方法と組み合せて、利用する。

40

## 【0285】

多くの特許明細書および本明細書中で引用される他の参考文献は、特定の単糖類の出発物質の調製に関する有用なバックグラウンドの情報を提供する。詳細には、特定の試薬および出発物質は、Chris tらによる米国特許第5,530,113号、および同第5,935,938号、ならびにRossignolらによる米国特許第6,417,172号において詳細に記載され、これらの各々の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

## 【0286】

さらに、実施者は、B1287の合成およびその立体異性体の合成のために有用な例示的な中間体に関して、本明細書中で提供される具体的な指導および実施例に従う。

50

## 【0287】

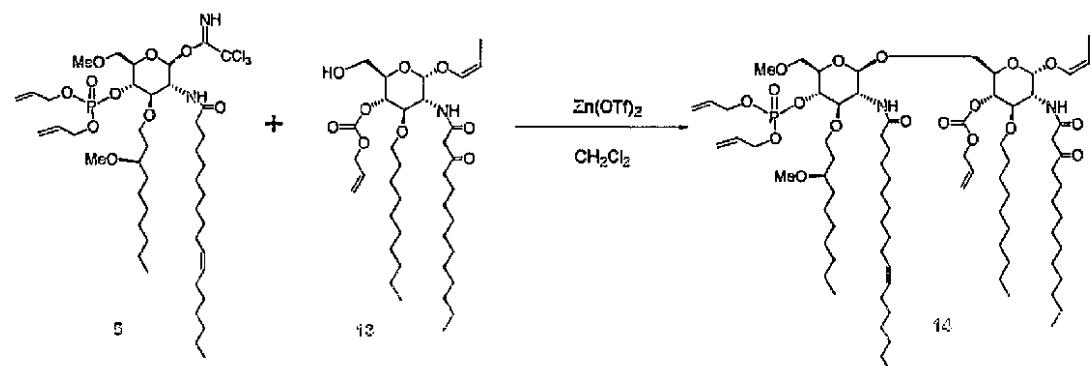
本発明を実施するための合成方法の例が、スキーム1～5において詳述されるとおりに、そして本明細書中の実施例において以下に提供される。本明細書中に記載されるとおりの方法は、本明細書中に開示されるとおりの化合物およびその等価物の各々に適用され得ることが理解される。さらに、試薬および出発物質は当業者に周知である。以下のスキームは、特定の例示的な中間体および保護基を記載するが、代わりの出発物質、保護基および/または試薬の使用は、本発明の範囲内に分類されることがみなされる他の中間体を生じることが理解される。

## 【0288】

本発明の特定の例示的な実施形態において、二糖類骨格14の調製を、スキーム1に示されるとおりに、トリクロロ-アセトイミド酸エステル中間体5をアルコール中間体13とカップリングする（すなわち、グリコシリ化）ことにより、達成する。中間体5および中間体13の例示的な合成を、スキーム3、スキーム5およびスキーム6において示す。特定の実施形態において、グルコシリ化条件は、亜鉛トリフラーート( $Zn(OTf)_2$ )および適切な溶媒（例えば、メチレンクロリド）を含む。さらに他の実施形態において、グリコシリ化条件は、銀トリフラーート( $AgOTf$ )および適切な溶媒（例えば、メチレンクロリド）を含む。あるいは、適切な溶媒系（例えば、トルエン：ヘプタン 1:1）においてメタンスルホン酸（またはエタンスルホン酸）を、使用し得る。

## 【0289】

## 【化249】



スキーム1

二糖類中間体14は、スキームに概説されるように、5つの工程においてB1287へ転換され得る。例えば、適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、中間体14の強酸（例えば、 $HCl$ または $HF$ ）を用いた加水分解により、アルコール中間体15を得る。テトラゾール中で、ビス（アリルオキシ）ジイソプロピルアミノホスフィンの存在下にて、15をリン酸化し、次に酸化作用（例えば、オキソン）により、ニリン酸化された中間体16の形成を誘導し、これは、加水分解の際に適切な条件（例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PPh_3$ 、 $H_2OAc$ ）にて、脱保護された中間体17の形成を誘導する。17の精製（例えば、適切なイオン交換クロマトグラフィー条件、次に $NaOH$ 水溶液で処理）により、所望の化合物B1287を得る。

## 【0290】

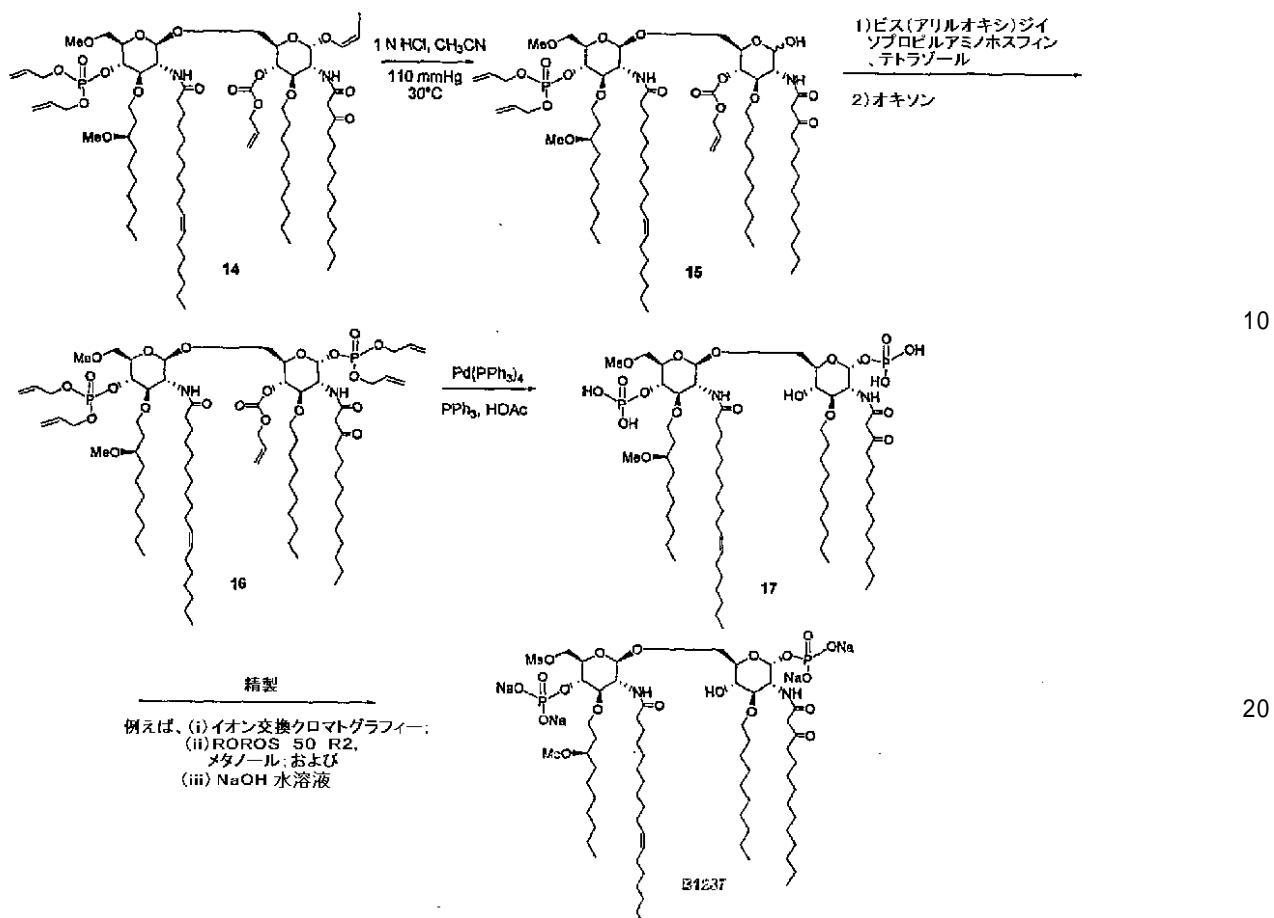
10

20

30

40

## 【化250】

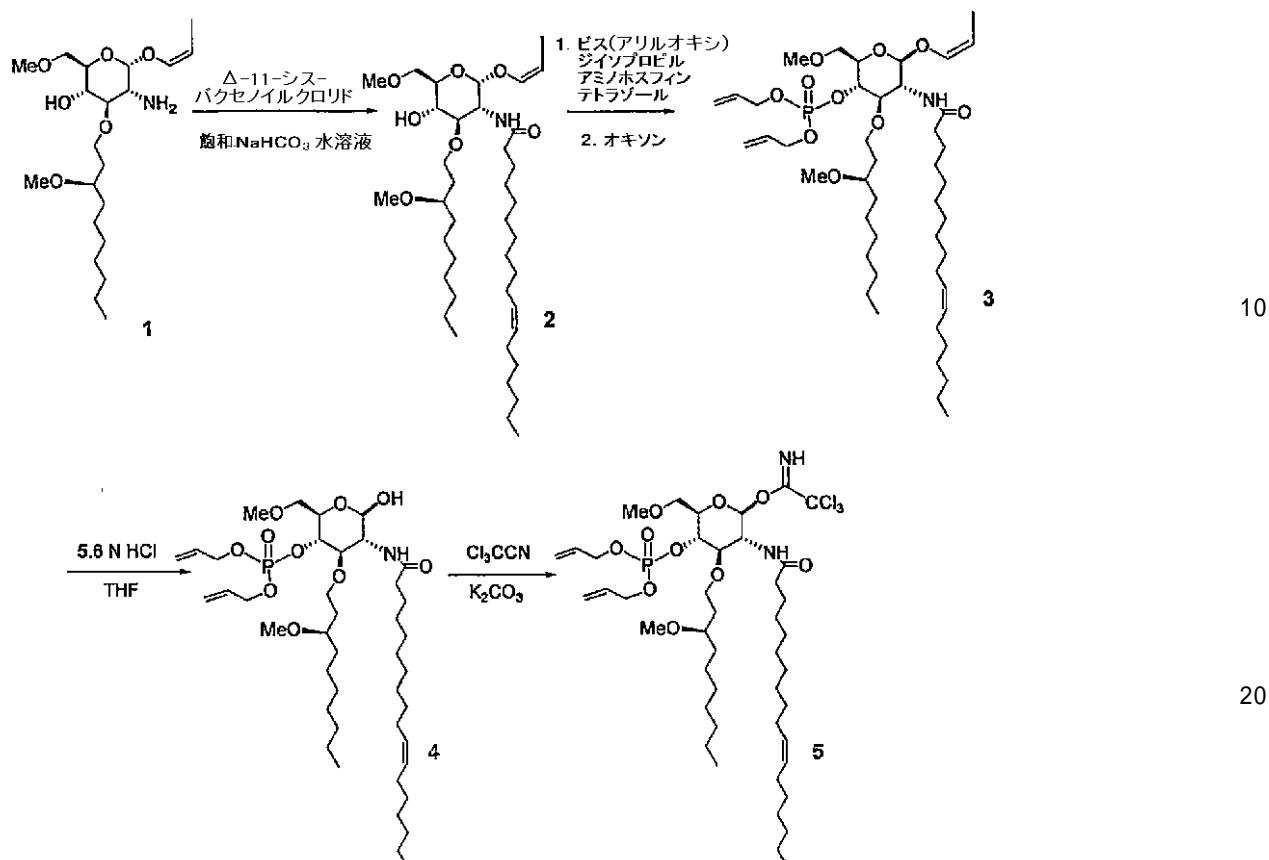


## スキーム2

特定の例示的な実施形態において、トリクロロアセトイミド酸エステル中間体5を、スキーム3において記載されるとおりに、4つの工程においてアミン中間体1より調製する。例えば、適切な条件下（例えば、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液）で、アミン1を-11-シス-バクセノイルクロリドと反応させることにより、対応するアミド2を得る。適切な条件下（例えば、ビス（アリルオキシ）ジイソプロピルアミノホスフィン、次にオキソンで処理）で、アミド2のリン酸化により中間体3を誘導し、これは、加水分解の際に、対応するアルコール中間体4を得る。適切な塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）の存在下で、化合物4のトリクロロアセトニトリルとの反応により、所望の中間体5を誘導する。[出発物質1の調製は、米国特許第6,417,172号（26-32段を参照のこと）に記載されることに留意]。

【0291】

## 【化251】



スキーム3

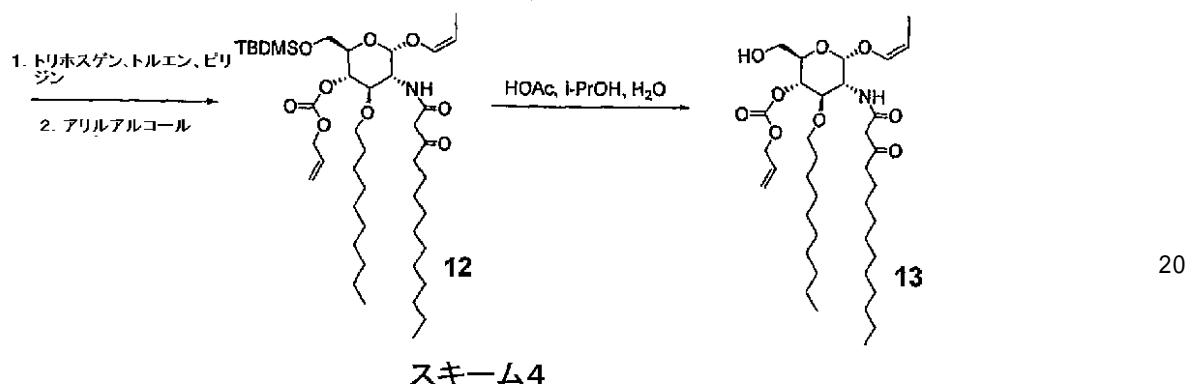
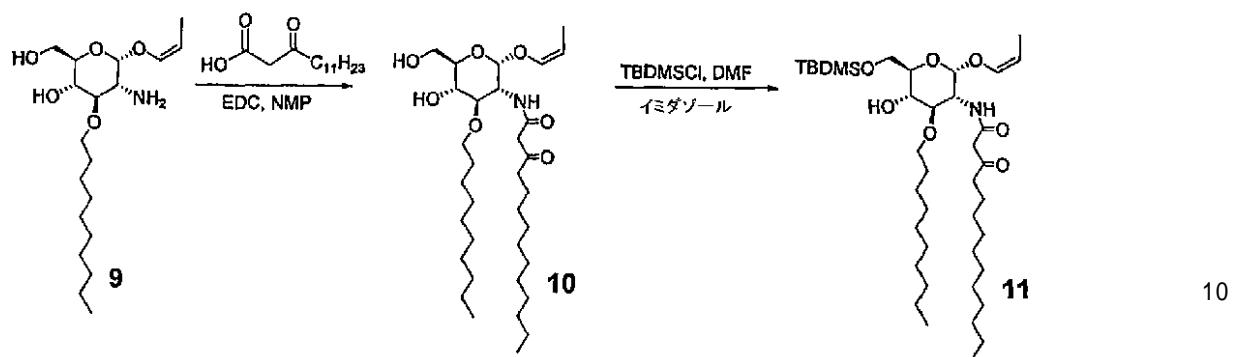
アルコール中間体1-3の例示的な合成は、スキーム4に記載される。例えば、NMP中でEDCの存在下にて、アミン9を3-オキソ-テトラデカン酸で処理することにより、対応するアミド10を得る。TBDMSClを用いた1級アルコールの選択的保護によりシリルエーテル11の形成を誘導する。2級アルコール部分の保護を、(その炭酸アリルエステルのように)アルコール11をトリホスゲンで処理することにより達成し得、次にアリルアルコールと反応させ、中間体12を得る。TBDMSEーテルの加水分解により、所望の中間体13を誘導する。スキーム5は、出発アミン9の例示的な合成を示す。例えば、アルコール6を、NaHで脱プロトン化することにより対応するデカニルエーテルに転換し得、次にデカニルメシラートと反応させることにより、対応するエーテル7を得る。7において、アセトニド(acetonide)の官能基の加水分解により、ジオール8を誘導し、これは、強塩基で処理する際に、対応するアミン9を得る。[前駆体9は、当該分野で公知であり、およびスキーム5に示されるその調製は、例えば、米国特許第6,417,172(36-37段を参照のこと)に記載されている]。

【0292】

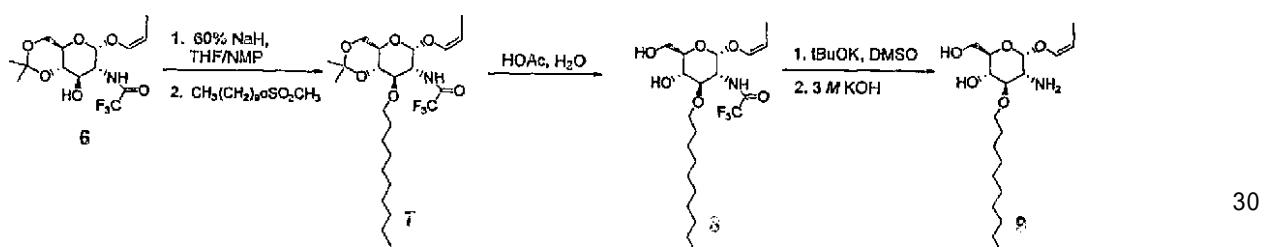
30

40

【化252】



スキーム4



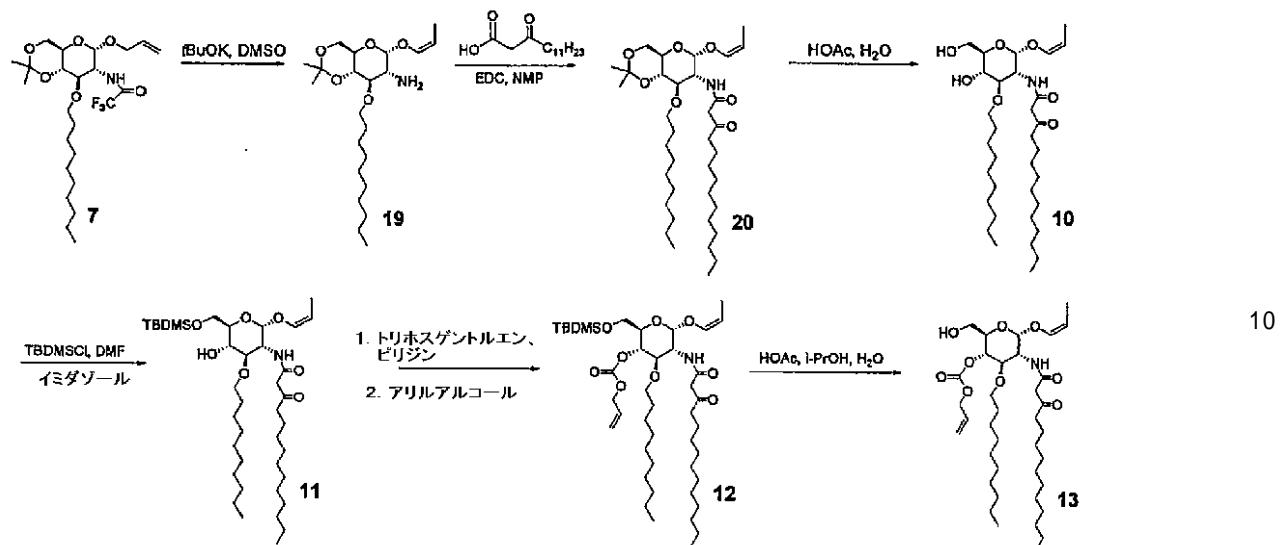
スキーム5

あるいは、中間体13は、スキーム6に示されるとおり化合物9のアセトニド-保護誘導体（例えば、化合物7）より、到達し得る。従って、アセトニド7を、塩基性の加水分解に供し得、対応するアミン19を得る。このアミン部分の保護（その3-オキソ-テトラデカンアミド（20）のように）、次にアセトニドの加水分解により、対応するジオール10を誘導し、これは、スキーム3に示されるような類似の反応の進行を通して所望の中間体13に転換し得る。このアプローチは、スキーム3に概説されたアプローチと異なり、これは、対応するジオールよりもアセトニド中間体を含む。いかなる特定の学説に拘束されるのも望ましくないが、アセトニド中間体19およびアセトニド中間体20は、そのジオールの対応物9および対応物10よりも、取り扱い、および精製するのに容易であり得る。一つの局面において、アセトニド中間体は、そのジオールの対応物よりも極性が低く、従ってより容易なクロマトグラフィー分離を見込む。さらに、ジオール9および10は、（これらの遊離ヒドロキシル基に起因して）副反応となる傾向があり得る。アセトニド19およびアセトニド20の使用は、このような任意の副反応を回避し、従って、改善された収率をもたらし得る。

40

【0293】

## 【化253】



スキーム6

上記のスキーム1～6に記載される反応の各々は、上記の例示的な種々の型の中間体の合成について記載されるとおりの試薬および条件を使用して実施され得るか、またはこれらの反応は、他の利用可能な試薬、保護基または出発物質を使用して改変され得ることが理解される。例えば、種々のアミド形成条件、リン酸化およびピラノース保護／脱保護条件は、当該分野において周知であり、そして本発明の方法において利用され得る。一般的に、March, Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, 2001; および「Comprehensive Organic Transformations, a guide to functional group preparations」, Richard C. Larock, VCH publishers, 1999を参照のこと; これらの全体の内容は本明細書中において参考として援用される; ならびに「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版, Greene, T. W. および Wuts, P. G. 編, John Wiley & Sons, New York: 1999、この全体の内容は、本明細書中で参考として援用される。

## 【0294】

要約すると、本発明は、以前に報告された方法よりもかなりより少ない工程で、B1287の合成を提供する。当該方法は、表題の化合物をより高い全収量で提供し、そして既存の方法と関連した、主な安全性の懸念を排除する(すなわち、本発明の方法はアジ化合物化学を含まず、従って産業スケールでの、B1287の調製のための適用がより容易である)。

## 【0295】

以下の代表的な実施例は、本発明を例証するのを補助することを意図し、そして、本発明の範囲を限定することを意図しないし、また、これらは本発明の範囲を限定するように解釈されるべきでない。実際には、本発明の種々の改変、およびその多くのさらなる実施形態は、本明細書中に示され記載されるものに加えて、この文書(以下の実施例ならびに本明細書中に引用される科学文献および特許文献の参照を含む)の全内容より、当業者に対し明らかになる。引用された参考の内容は、技術水準を例示するのを補助するための参考として、本明細書中で引用されることが、さらに理解されるべきである。

## 【0296】

以下の実施例は、本発明の種々の実施形態およびその均等物において本発明の実施に適用され得る重要なさらなる情報、例証および指針を含む。

## 【実施例】

## 【0297】

10

20

30

40

50

**(例証)**

本発明の化合物およびその調製は、これらの化合物が調製されるかまたは使用されるいくつかのプロセスを例証する実施例によりさらに理解され得る。しかし、これらの実施例は、本発明を限定しないと理解される。現在公知であるか、またはさらに開発される本発明の改変は、本明細書中に記載されるように、そして特許請求の範囲で請求されるように本発明の範囲内であると企図される。

**【0298】****(一般的な合成の概説)**

実施者は、炭水化物化学の確立した文献を、以下の多くの実施例に含まれる情報と組み合せて、B1287の合成のために有用な合成計画、保護基、および方法に対する指針について、記述しなければならない。表題の化合物は、所望または必要とされる場合、保護および脱保護と組み合せて任意の利用可能な関連する化学変換を使用して本明細書中に記載される合成方法に従って調製され得る。表題の化合物を調製するために使用される場合に、このようなプロセスは、以下の代表的な実施例によって例証される。これらの種々の出発物質は、市販されているか、または有機化学の標準的な手順によって得られ得るかのどちらかである。特定の出発物質の調製は、他に記載される（例えば、米国特許第5,530,113号、同第5,935,938号、および同第6,417,172号を参照のこと）。

10

**【0299】****(一般的な反応手順)**

20

特に言及されない限り、反応混合物を、磁気駆動式の攪拌子を使用して攪拌した。不活性な雰囲気とは、乾燥アルゴンまたは乾燥窒素のどちらかをいう。反応を、反応混合物の適切にワークアップされたサンプルの薄層クロマトグラフィーか、プロトン核磁気共鳴か、または高压液体クロマトグラフィー（HPLC）のいずれかにより、モニタリングした。

**【0300】**

本明細書中で言及されるいくつかの通常の有機試薬について使用される略語が以下に記載される：

DPP：ビス（アルコキシ）N,N-ジイソプロピルアミノホスフィン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

30

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDC：3-エチルカルボジイミド塩酸塩

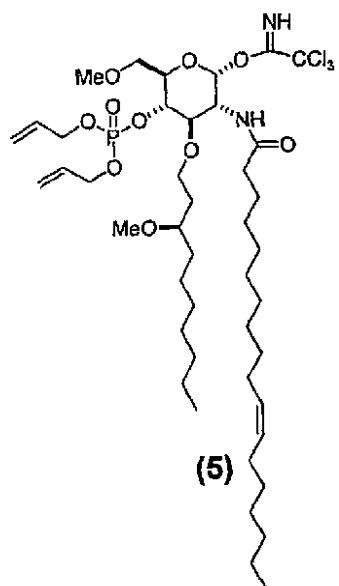
NMP：N-メチルピロリドン

THF：テトラヒドロフラン

（実施例1：B1287の左側のフラグメント（5）の例示的な調製）：

**【0301】**

【化254】



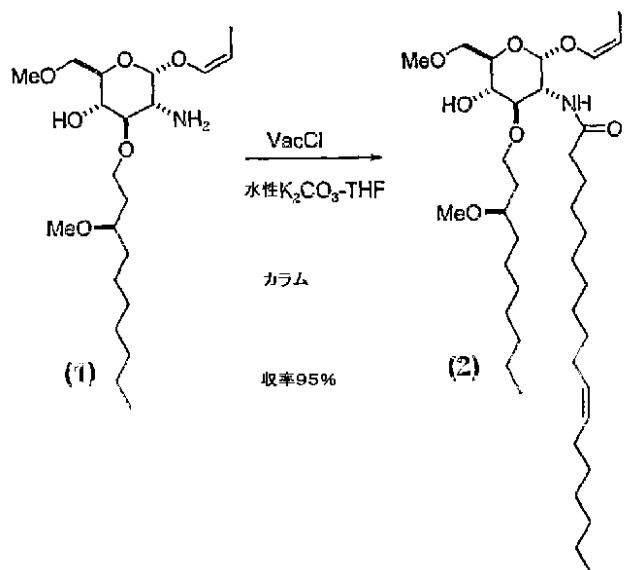
10

(工程1：化合物2の調製)

【0302】

【化255】

20



30

テトラヒドロフラン(140mL)中のアミン1(10.45g)の溶液に、1%炭酸カリウム水溶液(650mL)を添加した。この混合物を強く攪拌し、シス-1,1-オクタデセノイルクロリド(10mL)を添加した。250分間攪拌した後、この混合物を、酢酸エチル(300mL)で抽出した。この有機層をブライン(300mL×2)で洗浄し、分離した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、15.9gの所望の化合物2を白色固体として得た。

40

【0303】

粗化合物2(398g)を、CH<sub>3</sub>CN(3090mL)に溶解した。生じた溶液を、ゆっくりと0℃に冷却した。沈殿物を濾過により収集し、冷CH<sub>3</sub>CNで洗浄し、そして高減圧下で乾燥して、292gの純粋な化合物2を得た。

40

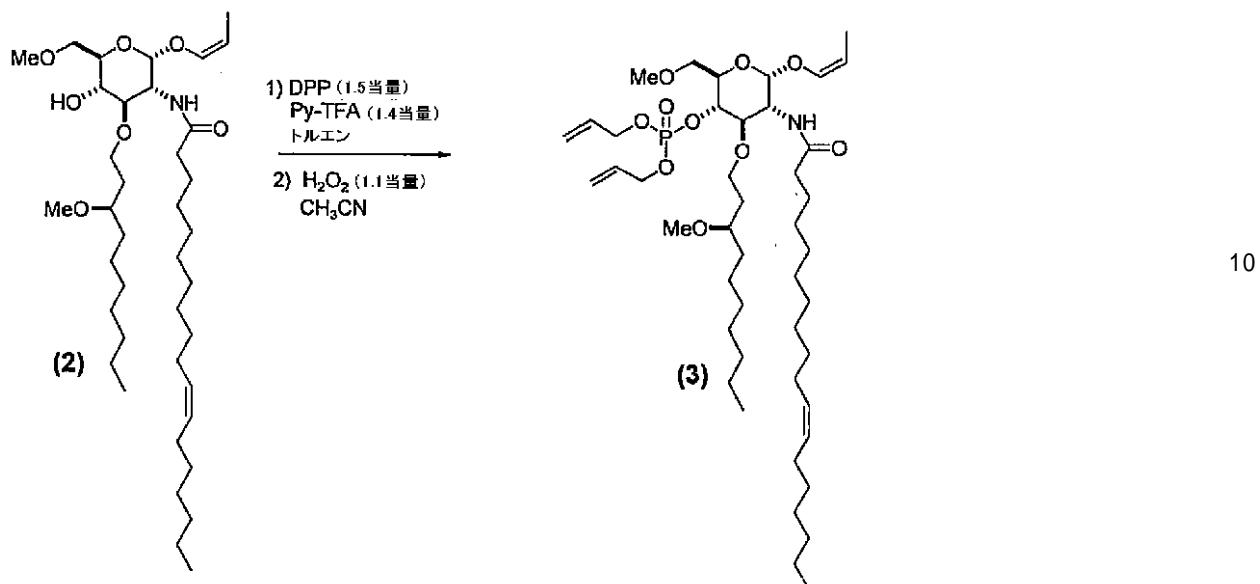
【0304】

(工程2：化合物3の調製)

【0305】

50

## 【化256】



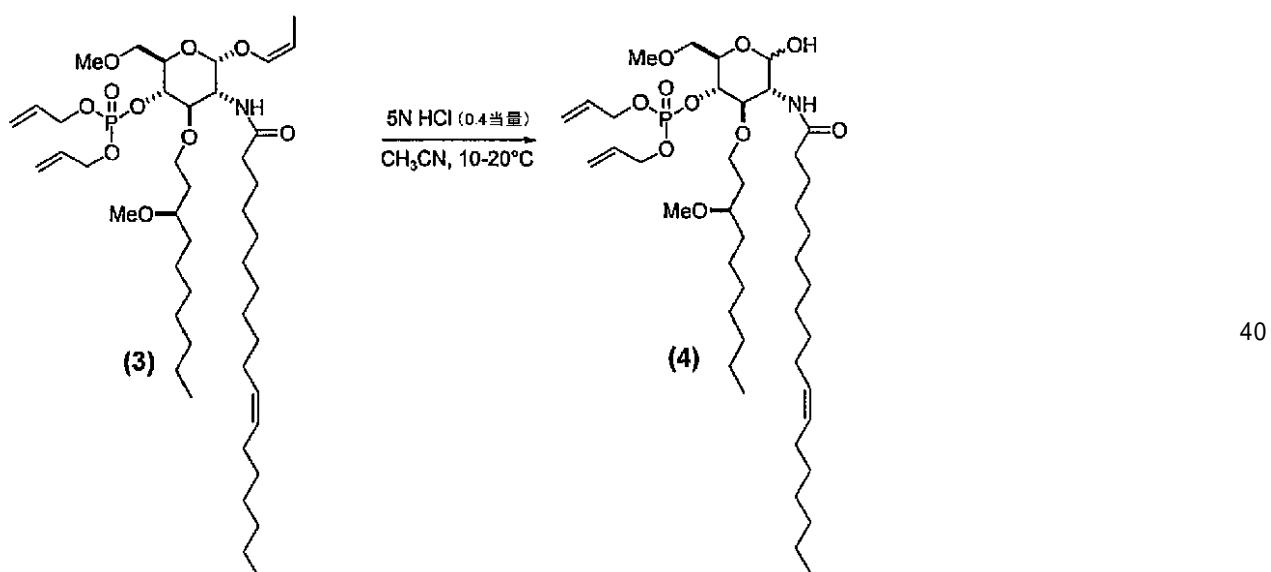
トルエン (117.8 mL) 中のアミド 2 (30 g) の溶液に、ジアリルジイソプロピルホスホルアミダイト (15.5 g) およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム (12.4 g) を添加した。この反応混合物を、周囲温度で 1.4 時間攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 ~ 35%) / アセトニトリル (4.8 mL / 117.8 mL) を窒素ガス下、-25° にて添加した。10° で 2.5 時間攪拌した後、トルエン (117.8 mL) および 3% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (117.8 mL) を添加した。この混合物を、強く攪拌し、そして有機層を分離した。この有機層を 1 N 塩酸 (117.8 mL) および 5% ブライン (235.6 mL × 2) で洗浄した。この有機溶媒を、減圧下で除去し、所望の化合物 (3) (41.4 g) を淡黄色油状物として得た。

## 【0306】

(工程3：化合物4の調製)

## 【0307】

## 【化257】



トルエン (339 mL) およびアセトニトリル (170 mL) 中の化合物 3 (56.5 g) の溶液に、5 N 塩酸 (13.7 mL) を添加し、この混合物を 2 時間室温にて攪拌した。この混合物を 10% ブライン (170 mL)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (170 mL)、および 10% ブライン (170 mL) で洗浄した後、この有機溶媒を減圧下

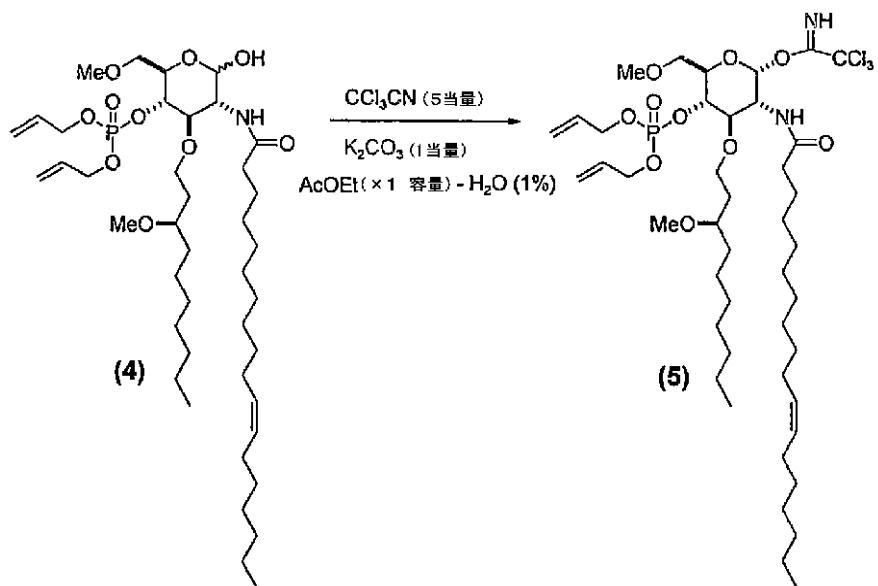
で除去し、48.4 g の粗生成物を得た。この粗生成物をアセトン(40 mL × 3)で3回共沸し、残渣(20.5 g)をアセトン-水(3/2、170.6 mL)から再結晶し、所望の生成物4(12.83 g)を白色結晶として得た。

〔 0 3 0 8 〕

#### (工程4：化合物5の調製)

[ 0 3 0 9 ]

【化 258】



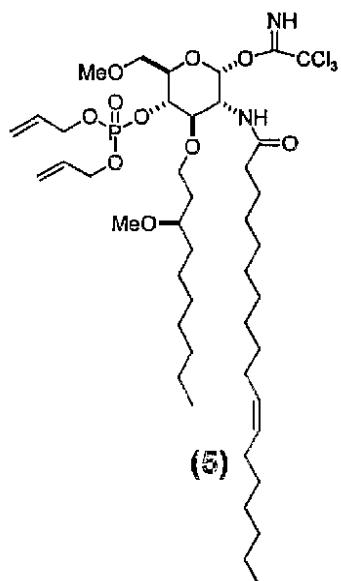
酢酸メチル (20.2 mL) 中の化合物4 (10.74 g) および炭酸カリウム (1.93 g) の懸濁物に、トリクロロアセトニトリル (6.55 mL) を添加した。この混合物を氷水浴で冷却し、水 (0.3 mL) を添加した。この反応混合物を、5時間室温にて攪拌し、硫酸マグネシウム (2 g) を添加した。さらに20分攪拌した後、この混合物をセライト (10 g) を通して濾過し、この濾過ケーキを酢酸メチル (3 × 20.2 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、生じた残渣を酢酸メチル (3 × 20.2 mL) で共沸した。濃縮後、所望の生成物5 (12.86 g) を黄色油状物として得た。

【 0 3 1 0 】

(実施例2: B1287の左側のフラグメント(5)の他の例示的な調製)

[ 0 3 1 1 ]

【化 2 5 9】



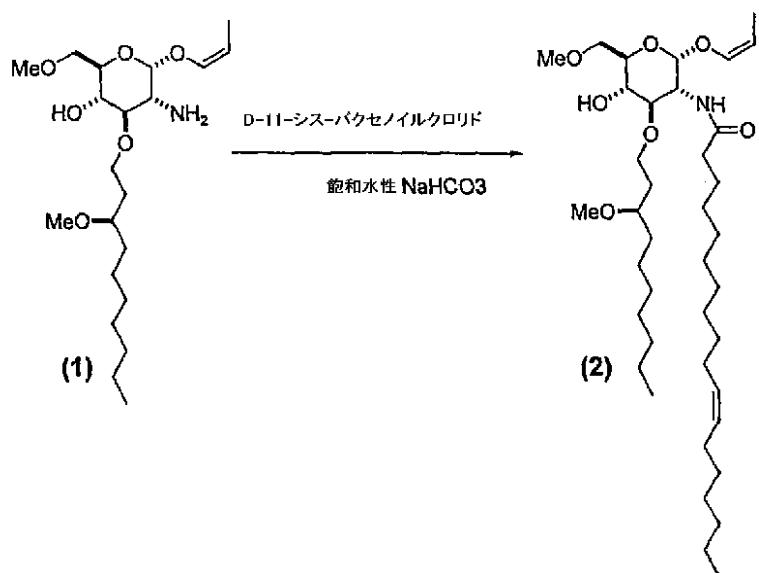
10

### ( 工程 1 : 化合物 2 の調製 )

【 0 3 1 2 】

【化 2 6 0】

20



30

T H F ( 1 0 0 m l ) 中の化合物 1 ( 4 . 9 3 6 7 g、 1 2 . 2 3 m m o l 、 1 当量) の溶液に、強く攪拌しながら水 ( 1 0 m l ) 中の炭酸カリウム ( 9 . 9 7 g、 7 2 . 2 5 m m o l 、 5 . 9 当量) の水溶液を添加した。[注記：出発物質 1 の調製は、米国特許第 6 , 4 1 7 , 1 7 2 号に記載される - 第 2 6 ~ 3 2 欄を参照のこと。モル数を、純度を補正することなしに計算した]。生じた混合物を、水道水で冷却し、バクセノイルクロリド ( 4 . 0 4 3 g、 1 3 . 4 4 m m o l 、 1 . 1 当量) を、5 分間にわたって注入した。白い粒子が即座に沈澱した。この反応は、1 5 分で完了した。この反応混合物を E t O A c とブラインとの間で分配した。乾燥した有機相の慣用的ワークアップ、およびエバボレーションを完了し、粗製の所望の生成物 2 ( 8 . 2 8 2 1 g ) を収率 1 0 0 . 0 % で白色固体として得た。R f 0 . 4 4 ( シリカゲル、E t O A c / ヘキサン = 1 / 1 )

( 0 3 1 3 )

【化 2 6 1】

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.05 (d, 1 H, プロペニル), 5.65 (d, 1 H, NH), 5.33 (m, 2 H, バクセノイル部分のビニルプロトン), 5.03 (bs, 1 H, プロペニルオキシに隣接), 4.55, m, 1 H, プロペニル), 4.24 (m, 1 H, アミドに隣接)

## (工程2：化合物3の調製)

【 0 3 1 4 】

【化 2 6 2】

(2)

1. ビス(アリルオキシ)ジイソプロピルアミノ  
ホスフィン、テトラゾール  
2. オキソン

(3)

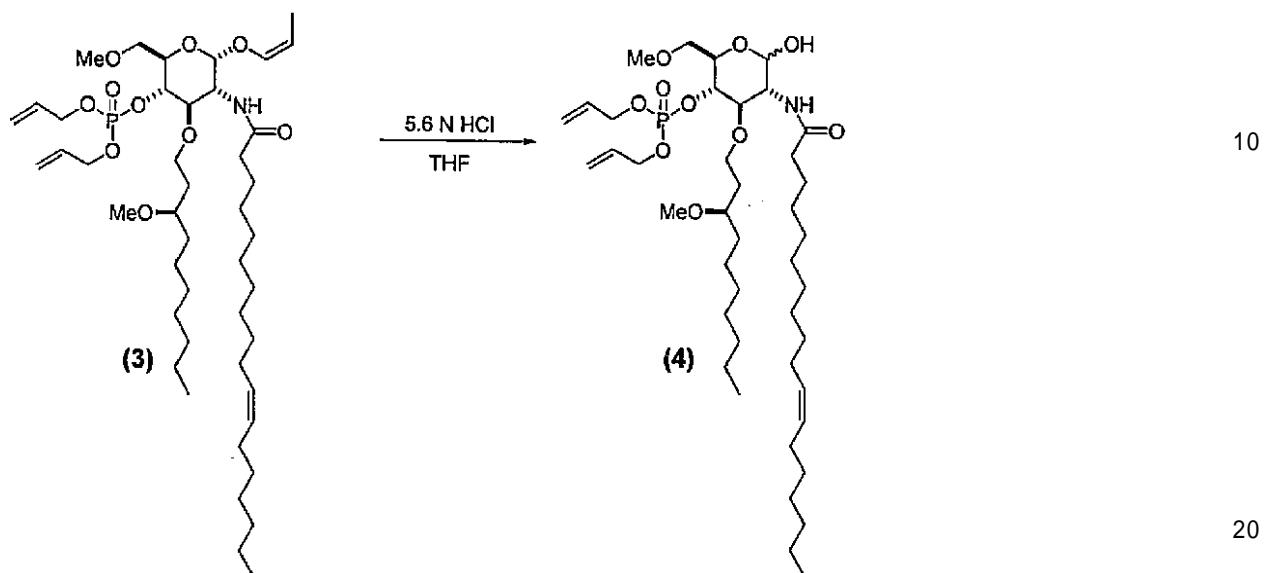
1 - H - テトラゾール (1.8405 g、26.29 mmol、4.18当量) をジクロロメタン (40 ml) 中の化合物 2 (4.200 g、6.2875 mmol、1当量) の溶液に添加した。この懸濁液を攪拌し、氷/水浴で 5 未満に冷却した。ビス(アリルオキシ)N,N-ジイソプロピルアミノホスフィン (2.190 g、8.928 mmol、1.42当量) を、10 分間にわたって添加した。生じた溶液を、5 で 1 時間攪拌し、室温まで温め、20 で 10 分間攪拌し、この時点で亜リン酸塩の形成が完了した (R<sub>f</sub>, 0.82、シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 1/1)。この反応混合物を、冷却浴で冷却し、反応混合物を 2~10 の間に維持しながら、水 (17 ml) および THF (10 ml) 中のオキソン (6.45 g、10.49 mmol、1.67当量) の低温の溶液 (2) に 15 分間にわたってゆっくりと添加した(発熱)。20 分後、この反応が完了し、反応混合物を水 (16.5 ml) 中のアスコルビン酸ナトリウム (2.8 g、14.13 mmol、2.25当量) の溶液でクエンチした。生じた混合物を 20 分間攪拌し (R<sub>f</sub>, 0.32、シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 1/1)、次いで EtOAc と 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。この水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで 3 回洗浄し、乾燥し、そしてエバボレートした。この粗生成物 (5.649 g、収率 108.5%) を 160 g のシリカゲル (溶媒: EtOAc/ヘキサン = 1/2、次いで 1/1) で、クロマトグラフィーで分離し、4.146 g (収率 79.6%) の純粋な化合物 3 を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.07 (m, 1H, プロペニル)、5.92 (m, 2H, アリルプロトン)、5.7 (1H, NH)、5.35 (m, 2H, アリルプロトン、トランス)、5.3 (m, 2H, バケモノイル部分のビニルプロトン)、5.2 (m, 2H, アリルプロトン、シス)、5.07 (d, 1H, プロペニルオキシに隣接)、4.5 (m, 5H, プロペニル、アリルの CH<sub>2</sub>)、4.42 g (q, 1H, リン酸に隣接)、4.24 (m, 1H, アミドに隣接)。

【0315】

(工程3：化合物4の調製)

【0316】

【化263】



希塩酸(1.478 g 濃度、14.98 mmol、水(1.269 g)中4.6 mmol、)を、THF(10 ml)中の、化合物3(2.702 g、3.26 mmol、1当量)の溶液に室温にて攪拌しながら添加した。この加水分は、3時間で完了した。この反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液(25 mlの水中10 g)と300 mlとの酢酸エチルの混合物に注いだ。有機相を分離し、乾燥し、そしてエバポレートした。乳白色の半固体を得て、この半固体は、次の日に固体(2.394 g、収率93.1%)へ転じた。  
R<sub>f</sub> , 0.05 (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 1/1)、0.32 (シリカゲル、ニートなEtOAc)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.05 (d, 1H, NH)、5.9 (m, 2H, アリル)、5.36 (m, 2H, アリル、トランス)、5.32 (m, 2H, バクセノイルのビニル)、5.25 (m, 2H, アリル、シス)、4.6 (m, 4H, アリルのCH<sub>2</sub>)、4.3 (q, 1H, リン酸に隣接)、4.1 (m, 2H, アミドに隣接、およびOH)。

【0317】

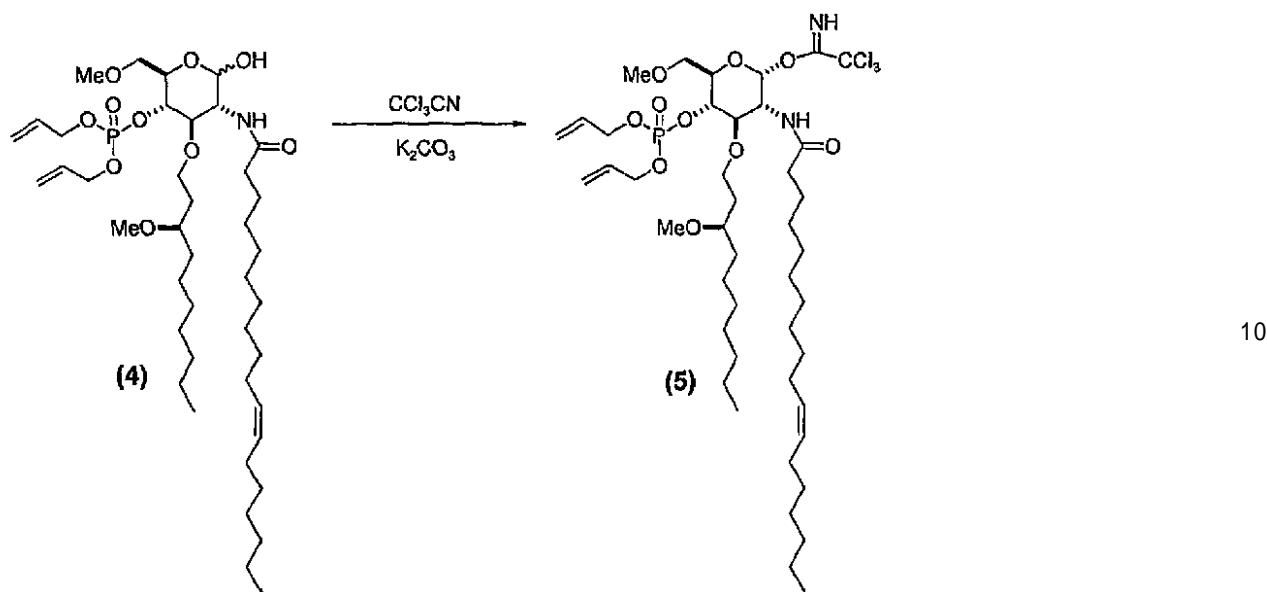
(工程4：化合物5の調製)

【0318】

20

30

## 【化264】



トリクロロアセトニトリル（6 ml、59.8 mmol、65.9当量）中の化合物4（715.7 mg、0.908 mmol、1当量）の溶液を、炭酸カリウム溶液（325 メッシュ、1.63 g、11.8 mmol、13当量）に水道水の温度で強く攪拌しながら添加した。この反応混合物を、室温で3時間攪拌した。この混合物を、焼結ガラス漏斗をとおして濾過した。生じた濾液のエバボレーションにより、粗生成物5（1.006 g、収率100%）を得た。R<sub>f</sub>，0.32（大量）および0.47（少量）（4/1の比において2つのアノマー）。

## 【0319】

## 【化265】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.7 (d, 1 H, イミド酸塩のNH), 6.4 (s, 1 H, イミド酸塩に隣接), 5.92 (m, 2 H, ビニル), 5.85 (d, 1 H, アミドのNH), 5.4 (m, 2 H, アリル, トランス), 5.32 (m, 2 H, バクセノイルのビニル), 5.25 (d, 2 H, アリル, シス), 4.55 (m, 4 H, アリルのCH<sub>2</sub>), 4.35 (m, 1 H, リン酸塩に隣接), 3.9 (m, 1 H, アミドに隣接).

（実施例3：B1287の右側のフラグメント（13）の例示的な調製）

## 【0320】

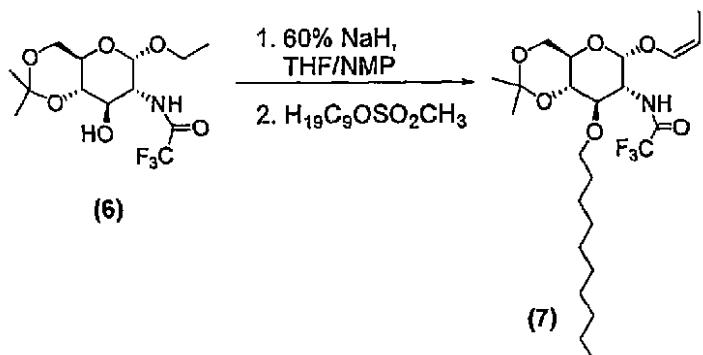
## 【化266】



(工程 1 : 化合物 7 の調製 )

【0321】

【化267】



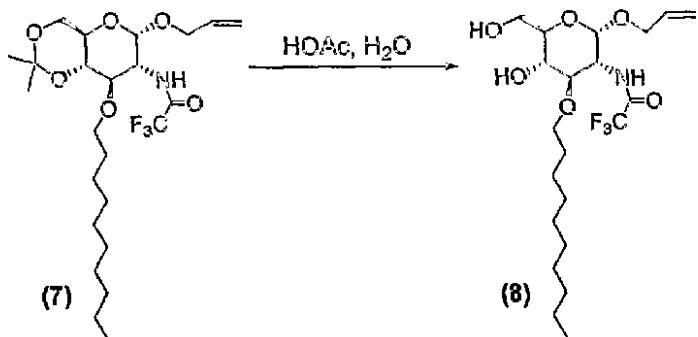
1 L の T H F および 470 mL の D M F 中の、 60 % 水素化ナトリウム鉱油分散物に、  
280 mL の D M F および 1 L の T H F 中のアルコール 6 の溶液を 1 時間にわたって添加  
した。次いで、 470 g のメシラートを、 15 分間にわたって添加した。 2 日後、 400  
mL のメタノールを添加し、 次に 4 kg の氷および 4 L の水を添加した。この混合物を、  
4 L の酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、 この溶媒を減圧下で除去した。  
残渣を、シリカでのクロマトグラフィーで分離した。ヘキサン : E t O A c ( 39 :  
1 ~ 2 : 1 ) での勾配溶出により、 618 g の所望の化合物 7 を得た。

【0322】

(工程 2 : 化合物 8 の調製 )

【0323】

【化268】



5.2 L の氷酢酸および 1.3 L の水中の 520 g の糖類 7 の溶液を、一晩攪拌した。  
この溶液を 7.5 L の水に注ぎ、濾過した。この濾液を、減圧下でトルエン ( 3 × 500  
mL ) を用いた共沸性の蒸留により乾燥し、 458 g の所望の化合物 8 を得た。

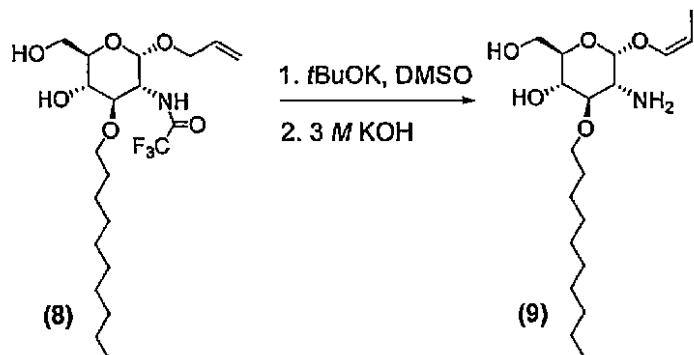
【0324】

(工程 3 : 化合物 9 の調製 )

【0325】

40

## 【化269】



この反応をアルゴン下で行った。1 LのDMSO中の295 gのカリウムt-ブトキシドの懸濁液に、1.5 LのDMSO中の340 gの糖類8の溶液を添加した。この混合物を85℃で、1時間15分加熱し、1.4 Lの3 M水酸化カリウム水溶液を添加し、この混合物を85℃で一晩攪拌した。この混合物を室温に冷却し、3.5 Lのブラインおよび3.5 Lの水の混合物に注いだ。この混合物をメチレンクロリドで3回抽出し、この混合物を乾燥し、そしてこの溶媒を、減圧下で除去した。残渣を、シリカでのクロマトグラフィーで分離した。メチレンクロリド：メタノール（19：1～4：1）での勾配溶出により、740 gの所望の生成物9を得た。

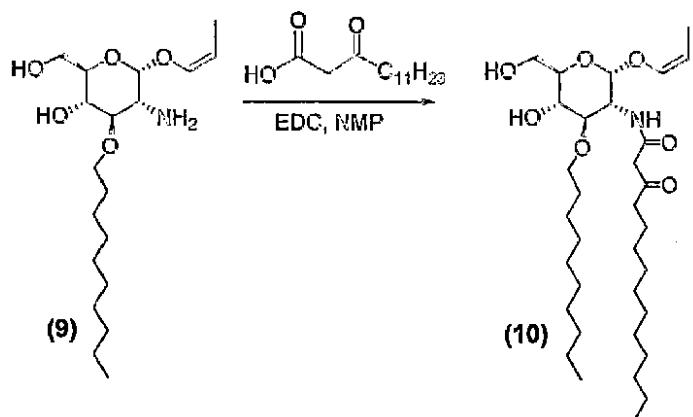
## 【0326】

20

(工程4：化合物10の調製)

## 【0327】

## 【化270】



化合物9（12.5 g、34.77 mmol、1当量、粗製、TLC上で1スポット：シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 1/0、Rf 0.34），3-オキソ-テトラデカン酸（16.9 g、69.73 mmol、2.0当量）、およびEDC（27.83 g、145.2 mmol、4.18当量）の混合物を低温室（-30℃）に20分間静置した。NMP（100 ml、104.2 mmol、29.97当量）を、窒素ガス下で、室温にて攪拌しながらこの混合物に注入した。TLCにより、この反応は、220分後に、ほぼ完了することが示された（シリカゲル、EtOAc/ヘキサン = 2/1、出発物質：Rf = 0.1；生成物：Rf = 0.43）。5時間後、この反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配した。この有機相をブラインでさらに洗浄し、その間に水相を、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物を合わせた。粗生成物を含有する溶液のTLCにより、いくらかの出発物質の存在が示された。この溶液を、155.6 gに濃縮した。ヘキサン（89 g）を添加した後、この溶液を一晩（15時間）、ドラフト内に静置した。白色のゴム状物質が沈澱した。この混合物を低温室（-30℃）中で20分冷却した後、この混合物を濾過した。白色の濾過ケーキを40 mLのEtOAc/ヘキサン（1/10）に懸濁

40

50

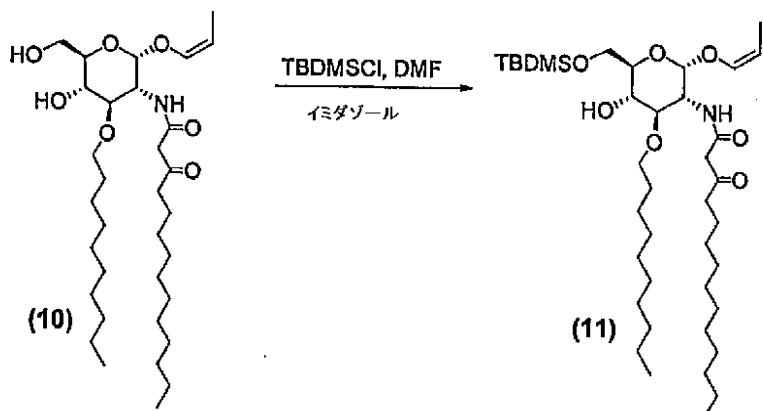
した。生じたペーストを濾過した。この白色の濾過ケーキを EtOAc / ヘキサン (1 / 10、40 ml) で再処理し、濾過し、そして乾燥した。この手順により、33.41 g の純粋な白色の結晶粉末を得た（これは TLC 上で一つのスポットのみを示した、収率 59.7 %）。全ての濾液を合わせ、エバポレートした。得られた残渣 (18.2 g) をクロマトグラフィー（シリカゲル、178 g；溶媒：EtOAc / ヘキサン = 4 / 6；6 / 4；1 / 0；各々の画分について約 150 ml）で分離した。このクロマトグラフィーにより、さらなる 3.55 g の所望の生成物（収率 17.5 %）、および 0.5252 g の不純な生成物（収率 2.5 %）を得た。したがって、総収率は 80 % に近かった。MS : 584.5 (M + 1)。<sup>1</sup>H-NMR、CDCl<sub>3</sub>、δ: 7.46 (d, 1H, プロペニル)、6.06 (d, 1H, プロペニル)、4.97 (d, 1H, 糖環上の 1 位)、4.60 (m, 1H, プロペニル)、4.18 (m, 1H, 環上の 2 位)、3.85 - 3.50 (m)、3.40 (s, 2H, 二つのカルボニルの間の CH<sub>2</sub>)、2.7 (1H, OH)、2.50 (t, 2H, カルボニルに隣接する CH<sub>2</sub>)、1.6 (d, 3H, プロペニルの CH<sub>3</sub>)、1.6 - 1.4 (m, 4H, 側鎖上の CH<sub>2</sub>)、1.25 (bs, 側鎖上の多くの CH<sub>2</sub>)、0.85 (t, 6H, 側鎖上の 2 つのメチル)。クロマトグラフィーにより得られた最初の 5 つの画分（画分 1 ~ 5、EtOAc / ヘキサン = 2 / 1、Rf 0.9）により、8.28 g の白色結晶を生成した。[この量は、41.74 mmol に等しい。これは、3-オキソ-テトラデカン酸の 60% (41.74 mmol / 69.73 mmol = 59.86 %) は、化合物 9 と反応する機会を有さなかったことを示す。この調製の収率は、バッチ式において 3-オキソ-テトラデカン酸を添加し、反応温度を調整することにより、容易に増幅し得る]。<sup>1</sup>H-NMR は、それがウンデシルメチルケトンであることを証明し、これは、脱カルボキシル化をとおして MV-128 試薬より產生した。

## 【0328】

(工程 5：化合物 11 の調製)

## 【0329】

## 【化 271】



無水ピリジン (3.6 ml、44.6 mmol、11 当量) を、化合物 10 (2.3622 g、4.049 mmol、1 当量) および TBDMSCl (811 mg、5.39 mmol、1.33 当量) の混合物に室温で攪拌しながら注入した。この混合物は、ピリジン塩酸塩の沈澱に起因して、2 分間で混濁した。2 時間後、この反応が完了し、この反応混合物を、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機相を洗浄し、乾燥し、濃縮して、2.882 g (収率 101.9 %) の重量の粗生成物を得た。Rf : 0.38 (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン = 1 / 4)。<sup>1</sup>H-NMR、CDCl<sub>3</sub>、δ: 7.30 (d, H、アミド)、6.0 (d, 1H, プロペニル)、4.95 (d, 1H, 糖環上の 1 位)、4.55 (m, 1H, プロペニル)、4.13 (m, 1H, 環上の 2 位)、3.85 - 3.45 (m の 3 基)、3.35 (s, 2H, 二つのカルボニルの間の CH<sub>2</sub>)、2

40

50

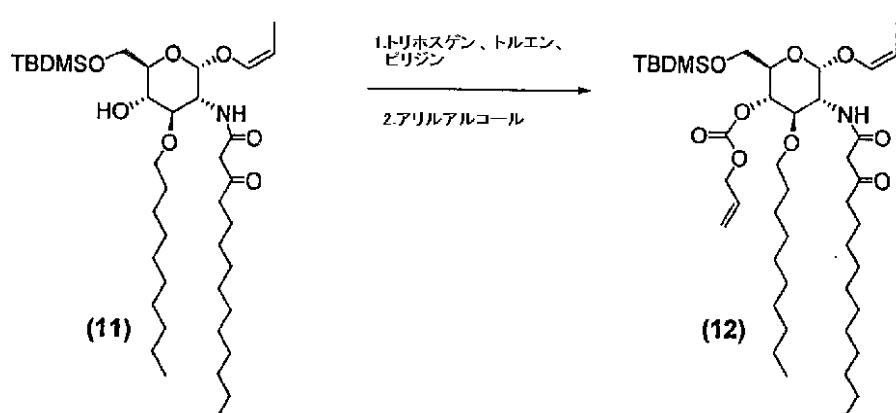
. 9 . 5 ( b s、 1 H、 O H )、 2 . 4 5 ( t、 2 H、 カルボニルに隣接した C H<sub>2</sub> )、 1 . 6 0 ( d、 3 H、 プロペニル)、 1 . 5 ( m、 側鎖上の C H<sub>2</sub> )、 1 . 2 0 ( b s、 二つの側鎖上の多数の C H<sub>2</sub> )、 0 . 8 4 ( m、 5 つメチル)、 0 ( s、 T B D M S の 2 つのメチル)。

## 【0330】

(工程6：化合物12の調製)

## 【0331】

## 【化272】



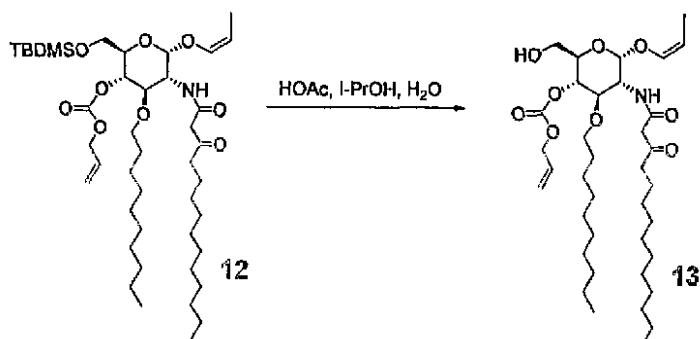
ピリジン ( 2 5 0 m l、 3 0 9 5  $\mu$  m o l、 6 . 3 2 当量) を、 室温でトルエン ( 1 m l ) 中の化合物 11 ( 3 4 1 . 7 m g、 4 8 9 . 5  $\mu$  m o l、 1 当量) の溶液に注入した。この溶液を、 氷 / 水浴中で冷却した。トルエン ( 0 . 4 m l ) 中のトリホスゲン ( 9 9 . 4 m g、 3 3 5  $\mu$  m o l、 2 . 0 5 当量) 中の溶液を 0 ~ 5 度にて添加した [ トルエン中の 2 0 およびホスゲン溶液を同様に試みたが、 収率においていかなる改善も示さなかつた ]。2 時間後、 浴温度を 3 5 分間 8 度に上げた。次いで、 この反応混合物を 2 度に冷却し、 そしてアリルアルコール ( 3 5 0  $\mu$  L、 2 9 8 m g、 5 . 1 5 0  $\mu$  m o l、 1 0 . 5 当量) を注入した。4 0 分間攪拌した後、 浴温度を 1 6 度に上げ、 反応混合物を 1 0 度で 2 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を N a H C O<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、 そして酢酸エチルとブラインとに分配した。この有機相を水で洗浄し、 乾燥し、 エバポレートして 3 9 5 . 4 m g の粗生成物を得た。その T L C (シリカゲル、 E t O A c / ヘキサン = 1 / 4 、 R f、 0 . 4 8 ) は 1 つのスポットのみのようであった。1 4 3 . 8 m g ( 全体の 3 6 . 4 % ) の粗生成物を、 クロマトグラフィー ( 9 . 8 7 g のシリカゲル、 溶媒 E t O A c / ヘキサン = 1 / 6 、 無勾配 ) で分離した。所望の生成物 12 を、 2 2 . 9 m g ( 1 8 . 4 % ) の出発物質を伴って収率 6 2 % ( 8 6 . 6 m g ) で得た。全体の収率 : 7 7 %。

## 【0332】

(工程7：化合物13の調製)

## 【0333】

## 【化273】



T B D M S 保護基の除去は、糖類 1 2 を、 i P r O H / H <sub>2</sub> O 中の H O A c で処理することにより達成され得る。例示的な合成を以下に記載する。

## 【0334】

化合物 1 2 ( 3 . 7 6 6 k g ) を、 5 0 - L の反応器中で、 i - P r ( 3 . 9 5 k g ) および氷酢酸 ( 1 4 . 1 6 k g ) に攪拌しながら溶解した。この反応混合物に、処理用水 ( 5 . 0 4 k g ) を添加し、攪拌を、反応が完了するまで、室温で持続した。この反応を H P L C ( T M - 1 5 0 ) によりモニタリングした。得られたアリコートは、透明な溶液であるか、可視の微粒子を含むわずかに混濁した黄色溶液のどちらかであった。このアリコートを H P L C 分析の前に処理した。H P L C 分析のための 1 m L の一部のアリコートを、第一に 0 . 5 m l の H P L C 等級の T H F と混合し、なお可視の粒子を有する透明な溶液を得た。一部 ( 0 . 1 m L ) の生じた T H F 混合物を、 H P L C 等級の M e C N ( 0 . 9 m L ) と混合し、 0 . 4 5 μ m のシリジンジフィルタをとおして濾過し、次いで、 H P L C 分析に供した。代表的には、 9 2 時間および 5 分間の攪拌後、その比 [ 環化した副生成物 ] / 1 3 / 1 2 は、 1 . 1 / 9 1 . 2 / 7 . 7 であった。 1 1 5 時間および 5 分間攪拌した後の比は、 1 . 9 / 9 6 . 5 / 1 . 6 であった。 1 2 0 . 2 5 時間攪拌した後、生じた黄色の混濁反応混合物をセライト ( 1 . 0 1 k g 、 3 . 5 k g の 9 . 6 9 重量 / 1 . 8 1 重量 / 2 . 1 9 重量の氷酢酸 / 2 - P r O H / 処理用水の混合物で前処理 ) を通して濾過し、 5 k g の 9 . 6 9 重量 / 1 . 8 1 重量 / 2 . 1 9 重量の氷酢酸 / 2 - P r O H / 処理用水の混合物を通すことにより、 3 0 . 5 k g の透明な橙色溶液を得た。 [ 留意点：濾過後、 [ 環化した副生成物 ] / 1 3 / 1 2 の比は、 1 . 7 / 9 7 . 2 / 1 . 1 であった。室温で、一晩 ( 1 7 時間 ) 後に、その比は、 2 . 1 / 9 7 . 5 / 0 . 4 であり、そして、 ( 濾過の後半より ) さらに 2 4 時間後に 2 . 5 / 9 7 . 4 / 0 . 1 2 であった。現在のところ、基質の色と透明度は、実質的に等しい ] 。この濾液を、化合物 1 3 の単離のために二つの等しい部分に分割した。

## 【0335】

5 0 L の反応器中で、処理用水 ( 1 8 k g ) を、攪拌しながら 0 . 9 に冷却した。化合物 1 3 を含む濾液の半分を、適度に攪拌しながらこの冷水に添加し、この反応温度を 8 未満に維持した。 [ 留意点：添加を、定量ポンプで実施した。添加には約 2 5 分間かかった ] 。生じた混合物を、 2 5 分間攪拌する間、反応温度を 5 ~ 1 0 の間に維持した。化合物 1 3 をヌッヂエ濾過器で収集し、得られた固体を処理用水で洗浄した。 [ 留意点：化合物 1 3 の前半の単離を、遠心分離においてまず実施した。このプロセスの間、乳状の濾液を収集したが、この固体を、 1 0 . 0 k g の 1 0 の処理用水で洗浄した。最終的に、このバッグは、固体の化合物 1 3 および大量の水を含有することを見出した。 1 枚または 2 枚の濾紙を使用してヌッヂエ濾過器において、バッグ ( b a d ) 中の物質を精製する試みは、失敗した。これは、濾紙が減圧下で、破裂したためである。最終的に、ポリプロピレンの網を、濾紙の下に入れて濾紙を支持し、バッグよりの物質の減圧濾過を完了した。この濾過は、非常に低速であった。ブーフナー漏斗もまた使用し、プロセスを迅速にした。ブーフナー漏斗中の固体を 1 2 k g の処理用水で洗浄し、次いで、ヌッヂエ濾過器に

10

20

30

40

50

移した。合わせた固体を 2 kg の処理用水で洗浄した。この固体を、ヌッヂエ濾過器中で、減圧を適用したまま、一晩 (14.75 時間) 静置し、濾過器の上部に窒素ガス流を送達した]。濾過器中において、一晩 (14.75 時間) 乾燥した後、この固体を、回転乾燥器に移し、減圧下で、時折回転しながら乾燥した。[留意点：[環化した副生成物] / 13 / 12 の比は、回転乾燥器で乾燥前において、2.0 / 97.7 / 0.3 であった。この比は、後半の化合物 13 を単離する前の濾液の比 (2.1 / 97.5 / 0.4) と等しかった]。

## 【0336】

後半の化合物 13 の単離は、ずっと円滑に進んだ。処理用水 (18 kg) を、50 L の反応器中で 0.9 ℃ に冷却した。セライト濾過より化合物 13 を含有する濾液の残った半分を、攪拌しながら冷水に添加する間、温度を 5 ~ 10 ℃ に維持した。化合物 13 を、減圧下、ヌッヂエ濾過器において収集し、この固体を 5.07 kg の冷却処理用水 (10 ℃) で洗浄し、次いで、5.1 kg の処理用水で洗浄した。この物質を、底部に減圧を適用したまま、ヌッヂエ濾過器に中で一晩 (19 時間) 静置し、上部に窒素ガス流を適用した。生じた固体を、前半の化合物 13 を含有する回転乾燥機に添加した。合わせた物質を、減圧下で、さらに 5 日間乾燥し、2.75 kg (実際の収率 82.8%) の所望の生成物 13 をオフホワイトの固体として得た。

## 【0337】

あるいは、脱保護は、適切な溶媒 (例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 中で化合物 12 を HF で処理することにより、達成され得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0338】

293 mL のアセトニトリル中で、11 mL の 4.8% フッ化水素酸水溶液に対し、4.6 g のシリカゲルを添加し、次に 147 mL のメチレンクロリド中において 146.7 g の糖類 12 の溶液を添加した。30 分後、この混合物を 975 mL の水で希釈し、そしてメチレンクロリドで抽出した。有機層を分離し、水層をメチレンクロリドで再抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。残渣を、シリカ上で、クロマトグラフィーにかけた。勾配溶出 (ヘキサン : 酢酸エチル 5 : 1 ~ 0 : 1) により、110.4 g のオフホワイトの蝶状の固体を得た。

## 【0339】

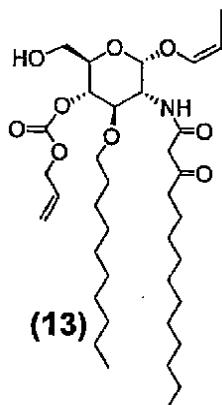
あるいは、TBDMS 保護基の除去は、TBAF を用いて達成され得る。

## 【0340】

(実施例 4 : B1287 の右側断片 (13) の代替の例示的な調製)

## 【0341】

## 【化274】



(工程 1 : 化合物 19 の調製)

## 【0342】

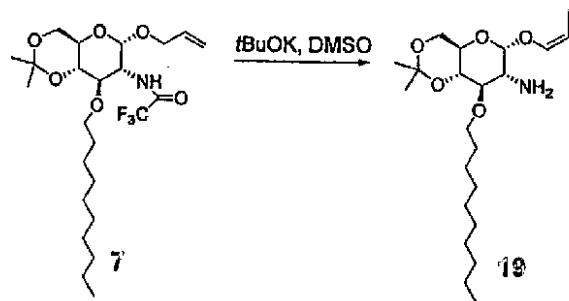
10

20

30

40

## 【化275】



この反応は、上記の実施例3における化合物9の調製と類似の形式において達成され得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0343】

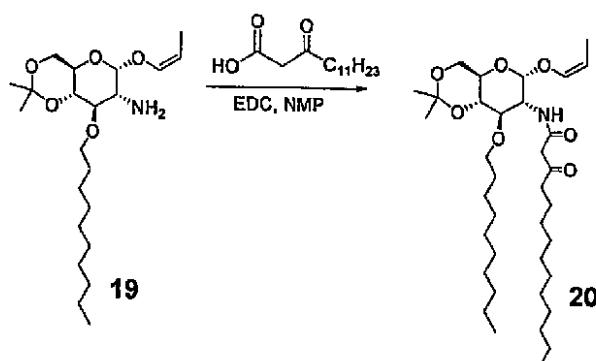
DMSO中のカリウムt-ブトキシドの懸濁物に対し、DMSO中の糖類8の溶液を添加し得る。この混合物を、85まで1<sub>1</sub>/<sub>4</sub>時間加熱し、3Mの水酸化カリウム水溶液を添加し、85にて一晩攪拌し得る。次いで、この混合物を、室温まで冷却し、ブラインおよび水の混合物に注ぎ得る。この混合物を、メチレンクロリドで抽出し得る。合わせた有機抽出物を、適切な乾燥剤（例えば、MgSO<sub>4</sub>）で乾燥し得、そしてこの溶媒を、減圧下で取り除き得る。シリカのクロマトグラフィー分離により、相当量の所望の生成物19を得るはずである。

## 【0344】

（工程2：化合物20の調製）

## 【0345】

## 【化276】



この反応は、以下のとおりに達成し得る。

## 【0346】

メチレンクロリド中のアミノ糖19の氷冷溶液に対し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（EDC）を添加し、次に、10分間の間、カルボン酸を添加し得る。10分後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し得る。この有機層を分離し得、水層をメチレンクロリドで再抽出し得、合わせた有機層を乾燥し得、そしてこの溶媒を、減圧下で取り除き得る。シリカ上のクロマトグラフィー分離により、相当量の所望の生成物20を得るはずである。

## 【0347】

（工程3：化合物10の調製）

## 【0348】

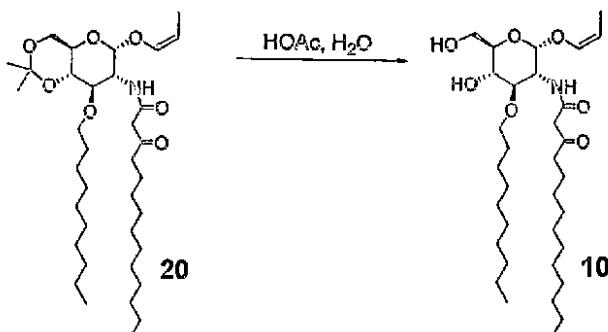
10

20

30

40

## 【化277】



この反応を、上記の実施例3における化合物8の調製と類似の形態で実施し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0349】

氷酢酸および水の混合物中で、糖類20の溶液を一晩攪拌し得る。この反応混合物を、水中に注ぎ得、そして濾過し得る。この濾液を、減圧下でトルエンとの共沸蒸留により乾燥して、相当量の所望の化合物10を得ることができる。

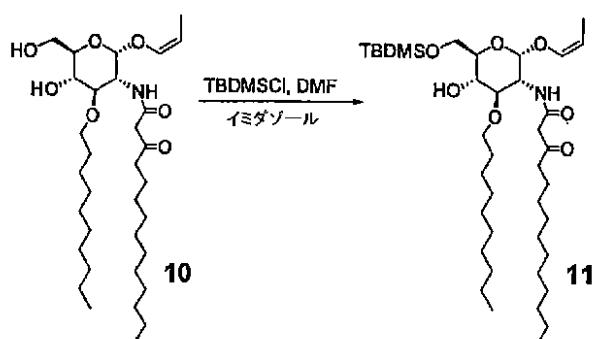
## 【0350】

(工程4：化合物11の調製)

20

## 【0351】

## 【化278】



この反応を、上記の実施例3における化合物11の調製と類似した形式で実施し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0352】

無水ピリジン(3.6ml、44.6mmol、11当量)を、化合物10(2.3622g、4.049mmol、1当量)およびTBDMSCl(811mg、5.39mmol、1.33当量)の混合物に、室温で攪拌しながら注入した。この混合物を、この塩酸ピリジンの沈澱物に起因して、数分間濁った。2時間後、この反応が完了し、この反応混合物を、酢酸エチルとブラインとに分配した。この有機相を洗浄し、乾燥し、濃縮して、2.882g(収率101.9%)の重量の粗生成物を得た。Rf: 0.38(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/4)。<sup>1</sup>H-NMR、CDCl<sub>3</sub>、: 7.30(d、1H、アミド)、6.0(d、1H、プロペニル)、4.95(d、1H、糖環上の1位)、4.55(m、1H、プロペニル)、4.13(m、1H、環上の2位)、3.85-3.45(m、3つの基)、3.35(s、2H、2つのカルボニルの間のCH<sub>2</sub>)、2.95(bs、1H、OH)、2.45(t、2H、カルボニルに隣接したCH<sub>2</sub>)、1.60(d、3H、プロペニル)、1.5(m、側鎖上のCH<sub>2</sub>)、1.20(bs、2つの側鎖上のCH<sub>2</sub>)、0.84(m、5個のメチル)、0(s、TBDMSClの

40

50

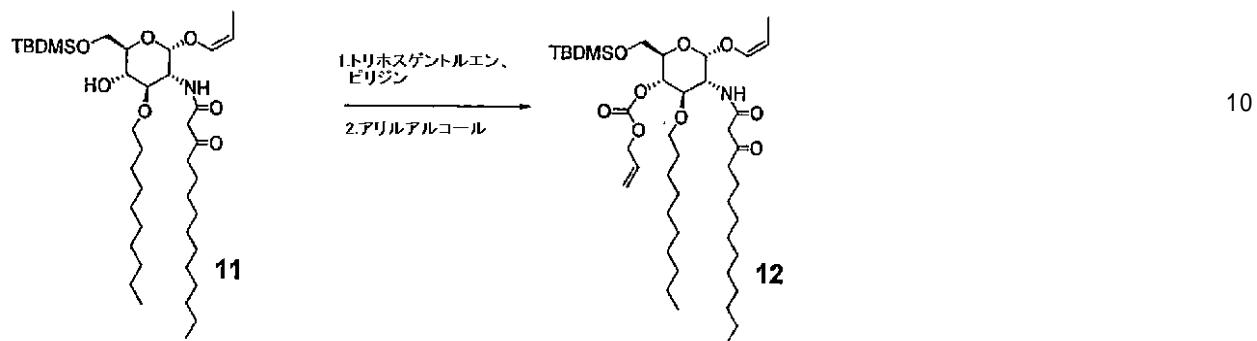
2つのメチル)。

**【0353】**

(工程5：化合物12の調製)

**【0354】**

**【化279】**



この反応を、上記の実施例3における化合物11の調製のように類似の形態で実施し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

**【0355】**

ピリジン(250 mL、3095 μmol、6.32当量)を、トルエン(1 mL)中の化合物11(341.7 mg、489.5 μmol、1当量)の溶液に室温にて注入した。この溶液を、氷／水浴中で冷却した。トルエン(0.4 mL)中のトリホスゲン(99.4 mg、335 μmol、2.05当量)の溶液を、0～5°で添加した[(20&トルエン中のホスゲン溶液)を同様に試みたが、収量においていかなる改善も示さなかつた]。2時間後、浴温度を、35分間にわたり8°に上げた。次いで、この反応混合物を2°に冷却し、そしてアリルアルコール(350 μL、298 mg、5,150 μmol、10.5当量)を注入した。40分間攪拌した後、浴温度を、16°に上げ、そしてこの反応混合物を10°で、2.5時間攪拌した。この反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルとブラインとに分配した。この有機相を水で洗浄し、乾燥し、エバポレートして、395.4 mgの粗生成物を得た。そのTLCは、1つのスポットのみであるようであった(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン=1/4、Rf、0.48)。143.8 mg(合計量、36.4%)の粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、9.87 g、溶媒EtOAc/ヘキサン=1/6、アイソクラティック)にかけた。所望の生成物12を、22.9 mg(収率18.4パーセント)の出発物質を伴って、収率62%(86.6 mg)で得た。修正後の総収率: 77%。

**【0356】**

(工程6：化合物13の調製)

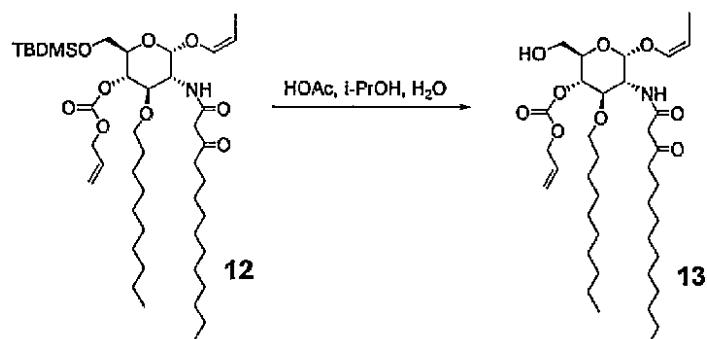
**【0357】**

20

30

40

## 【化280】



T B D M S の保護基の除去を、i P r O H / H<sub>2</sub>O 中で糖類 1 2 を H O A c で処理することにより達成し得る。

## 【0358】

あるいは、脱保護を、適切な溶媒（例えば、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>）中で、化合物 1 2 を H F で処理することにより達成し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0359】

2 9 3 m L のアセトニトリル中で、1 1 m L の4 8 % フッ化水素酸の水溶液に対し、4 . 6 g のシリカゲルを添加し、次に、1 4 7 m L のメチレンクロリド中の1 4 6 . 7 g の糖類 1 2 の溶液を添加した。3 0 分後、この混合物を9 7 5 m L の水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。有機層を分離し、水層をメチレンクロリドで再抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、そしてこの溶媒を減圧下で乾燥した。残渣を、シリカのクロマトグラフィーにかけた。勾配溶出（ヘキサン：酢酸エチル 5 : 1 ~ 0 : 1 ）により、1 1 0 . 4 g のオフホワイトの蜿状の固体を得た。

## 【0360】

あるいは、T B D M S 保護基の除去を、T B A F を使用して達成し得る。

## 【0361】

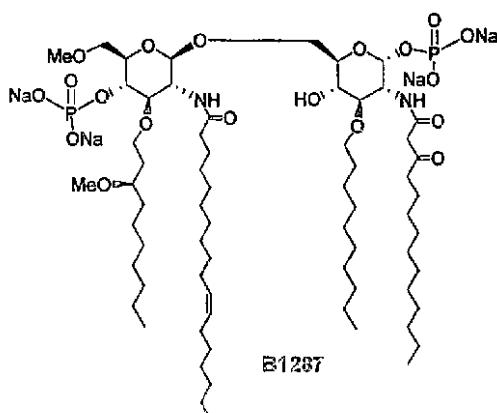
（実施例 5 : B 1 2 8 7 の例示的な調製）

## 【0362】

## 【化281】

20

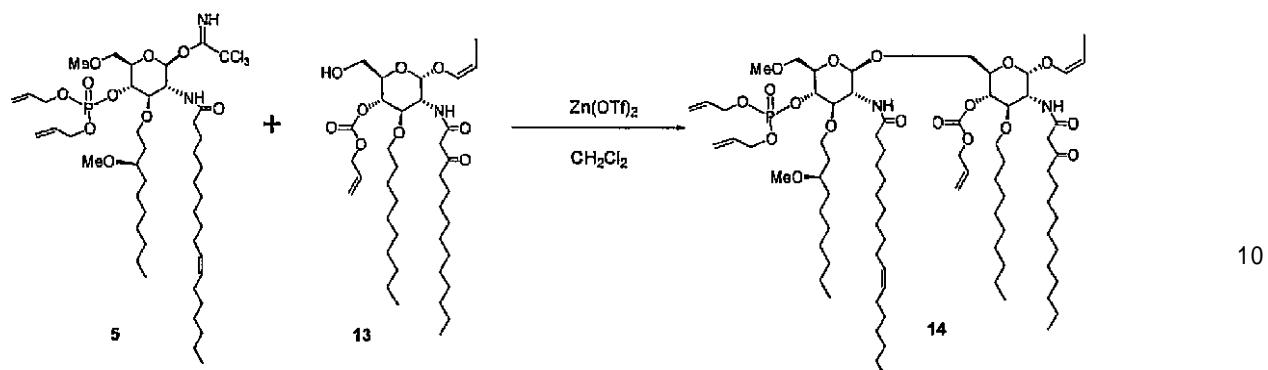
30



（工程 1 : 化合物 1 4 の調製）

## 【0363】

## 【化282】



結合反応は、 $Zn(O Tf)_2$ を使用して実施し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

## 【0364】

トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛（0.060 kg）を、ドライボックス内で秤量し、自動攪拌器および窒素ガス吸入口を取り付けた新しい清潔な3 L フラスコへ入れた。このフラスコをドラフト内に配置し、アセトニトリル（無水、1.04 kg）をフラスコへ添加した。これを、この固体が完全に溶解するまで（少なくとも30分）、室温で攪拌した。その間に、化合物13（3.42 kg、97.6%、5.0モル）をメチレンクロリドでリーンし、窒素で洗い流した清潔な50 Lの反応器に充填した。この反応器を不活性化した後、メチレンクロリド（無水、15.22 kg）を添加し、これを、固体が溶解するまで攪拌した。アセトニトリル中の $Zn(O Tf)_2$ 溶液を、反応器へ添加した。アセトニトリル（0.35 kg、無水）を反応器をリーンするのに使用し、このリーン物を反応混合物に添加した。メチレンクロリド（無水、7.40 kg）中の化合物5（7.44 kg、83重量% / 重量、7.33モル）を調製した。[留意点：5のキロラボバッチ（kilo lab batch）において完了した最初のアッセイは、83重量%を記録した。データを検討後、主要なアノマーのみが、このアッセイに含まれていることが見出された。結合反応についての化学量論は、両アノマーを合わせるアッセイに準拠した。したがって、結合において使用される5の量は、予測よりも10~15%高かった。溶媒を、回転エバポレーター・バルブ中の油状生成物に添加し、このバルブを油状物が溶解するまで回転させた。この溶液を、小さなテフロン（登録商標）定量ポンプを使用して、135分間にわたって50 Lの反応器に添加した。反応温度は、添加の間中16~18 の間のままであった。これらの装置および定量ポンプをメチレンクロリド（無水、2.0 g）でリーンした。サンプルを取り出し、HPLCにより分析した。[留意点：サンプル調製とは、アセトニトリル中の5 mg / mLの化合物14を得るのに十分な反応混合物を溶解することである。このサンプルを、TM-450試験方法を使用して分析した。またTLCにより、反応をモニタリングした。使用したTLC溶媒系は50%酢酸エチル / ヘキサンであった。固定相は、E. Merck製のHigh Performance Silica Gelプレートであった。スポットを、p-アニスアルデヒド / 硫酸中に浸したプレートを発光することにより視覚化した。反応しない13の量は、0.32面積%（標的は1%未満）であることから、反応をワークアップした。第一に、この反応混合物を100 Lの反応器に移した。これらの装置およびポンプをメチレンクロリド（ACS、8.9 kg）でリーンした。塩化ナトリウム / 炭酸水素ナトリウム溶液（1.06 kg NaCl, ACSおよび0.64 kg NaHCO<sub>3</sub>、ACSおよび22.0 kg処理用水）を、ゆっくりと添加し、過剰な泡形成を防いだ。処理用水（2.0 kg）を装置をリーンするのに使用した。10分間攪拌した後、メタノール（ACS, 8.4 kg）を添加した。これを10~15分間攪拌し、攪拌を停止し、この溶液を20~30分間静置した。] 20 30 40 50

底部の有機層を除去し、次に上部の水溶液 (pH 9 ~ 10、碎片 (strip)) を除去した。反応器に上部の有機層を充填した後、この装置をメチレンクロリド (ACN, 5.0 kg) で洗浄した。5% の炭酸水素ナトリウム (17.1 处理用水プラス 0.88 kg 炭酸水素ナトリウム) の溶液を添加し、次に、メタノール (ACN, 11.4 kg) を添加した。攪拌し、静置した後、底部の有機層を、清潔なタール処理した容器に排出した。有機層の総重量は 42.7 kg であり、そしてこの有機層は試料であり、かつ 11.5 重量% の所望の化合物 14 (4.9 kg、収率 72.7%) を含有することが見出された。  
 上部の水層を排出し、pH を 7 である (ストリップ) と計測された。この有機層を容器から 100 L の容器に移し、装置をメチレンクロリド (92.2 kg) でリンスした。溶媒を、減圧下で除去し (ジャケットを 30 ~ 35 に設定、容器全体を減圧)、粗生成物 14 を肉厚のペーストとして得た。メタノール (ACN, 39.4 kg) を充填し、この溶液を 35 分間にわたって -2 ~ 2 に冷却した。処理用水 (7.46 kg) を定量ポンプを使用して、70 分間にわたってゆっくりと添加した。-2 ~ 2 にて 1 時間懸濁液を攪拌した後、2つの装填物において遠心分離器を使用して、濾過した。各装填物を -20 の 15.1 kg のメタノール / 水 (85 / 15) で 2 回洗浄した。白色の固体 (13.08 kg) を回転乾燥器に充填し、容器全体を減圧下で乾燥した (22 ~ 23)。この生成物を、粘着性の白色固体から、黄色の不均質な塊状の固体にした。この生成物の大部分を、最終的に、乾燥器で切磋し、6.25 kg の固体を得た。壁に固着した物質を、THF (5.4 kg、次いで 5.3 kg) に溶解した。これを回転エバポレーターで乾燥するまで濃縮し、0.56 kg の油状物を得た。収量を決定するために、不均質なサンプル 14 を得るために、6.25 kg 分および 0.56 kg 分を、THF (それぞれ 15 kg および 3.0 kg) に溶解した。溶媒を、回転エバポレーターを使用した減圧蒸留により、取り除いた (浴 20 ~ 22、容器全体を真空)。さらなる THF (15.3 kg) を、油状物に添加し、これを減圧下で乾燥するまで濃縮した (浴 20 ~ 22、容器全体を真空)。最終生成物の重量は、9.21 kg であった。これを、14 の重量パーセントについて上部、中部および底部で採取した。この結果は、THF のレベルにおける大きな変動性 (4 ~ 27%) を示したことから、その結果、単離した生成物の収量は、決定しなかった。

#### 【0365】

あるいは、結合反応を、AgOTf を使用して実施し得る。例示的な手順は、以下のとおりである。

#### 【0366】

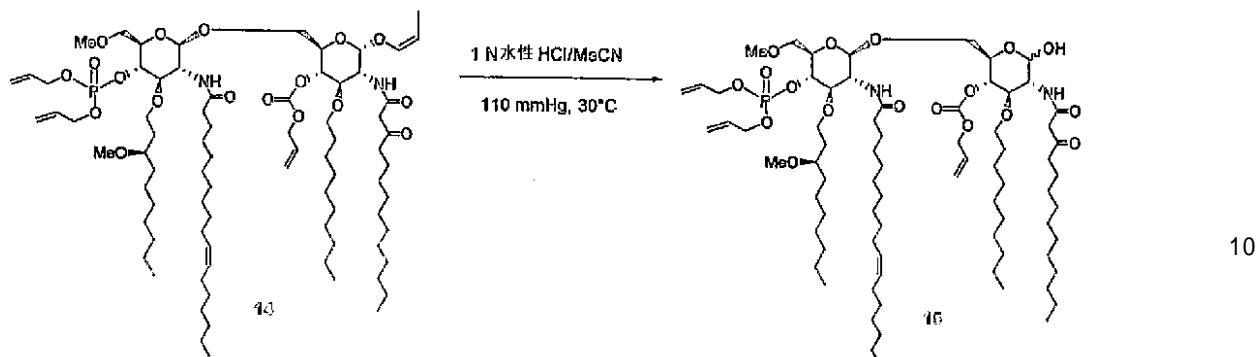
トルエン (8.28 mL) およびヘプタン (8.28 mL) 中の单糖 5 (12.32 g) および单糖 13 (4.14 g) の懸濁液に対し、メタンスルホン酸 (0.25 mL) を添加した。この混合物を、窒素雰囲気下、25 で 19 時間強く攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、得られた有機混合物を、水 (300 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) および 10% のブライン (300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して粗生成物 (17.89 g) を得た。粗生成物 (5 g) をメタノール (65 mL) に溶解した。水 (5.4 mL) を添加し、この混合物を、-25 で 1.5 時間攪拌した。得られた沈殿物を、濾過により回収し、高真空中で乾燥して所望の二糖 14 (2.45 g) を黄白色の粉末として得た。

#### 【0367】

(工程 2 : 化合物 15 の調製)

#### 【0368】

## 【化283】



14 (68.7 kg) のトルエン溶液を400Lの反応器に充填し、溶媒を十分な減圧 (full vacuum) 下で、エバポレートした。[留意点：14 / トルエン溶液の質は、11.44重量%純度であり、94.7面積%純度であり、0.02%の水の内容物であった。トルエン(4.6kg)を使用して、14の残りを球状容器(bubb)へリソスした。ジャケット温度は、46.4~20.6の間であった。]アセトニトリル(28.3kg)を反応器に充填し、溶媒のエバポレートを持続した。最初のアセトニトリルの充填後、得られた懸濁物からの液相のトルエン含量は、29.4重量%であり、アセトニトリル含量は、55.1重量%であった。最初の追試の間、ジャケット温度は、24.2~45.6であった。アセトニトリル(28.3kg)の追試を繰り返した。第2のアセトニトリル充填後、得られた懸濁物からの液相のトルエン含量は、12.2重量%であり、アセトニトリル含量は、78.5重量%であった。2度目の追試の間、ジャケット温度は、45.6~26.3であった。アセトニトリル(28.2kg)を球状容器中の残渣に添加し、この混合物を十分に攪拌し、懸濁物を得た。3度目のアセトニトリル充填後、得られた懸濁物からの液相のトルエン含量は、4.8重量%であり、アセトニトリル含量は、77.6重量%であった。1N HCl水溶液を添加し、この反応の圧力を低下させ、加熱し、留出物を200Lの反応器に回収した。この反応条件を以下に示す。

20

30

## 【0369】

## 【化284】

時間(分)	圧力	反応温度	ジャケットの温度	蒸留した全容積
0	開始	27.0°C	35.1°C	0
30	116 mmHg	30.9°C	35.1°C	約2L
42	サンプリング	34.9°C	34.9°C	約3L
72	113 mmHg	30.8°C	35.0°C	約10L
82	200 mmHg	31.6°C	35.0°C	約10L

40

この反応をHPLCによりモニタリングし、そして1時間12分間の加熱後に完了することを決定した。HPLC分析の結果を、以下の表に記述した。

## 【0370】

## 【化285】

時間(分)	( $\alpha$ - + $\beta$ -15)/14	$\alpha$ -15 / $\beta$ -15
42	95.1/4.9	87.5/12.5
72	98.7/1.3	87.0/13.0

反応が完了した後、溶媒の大部分を、十分な減圧下でエバポレートした（ジャケット温度：35.1；反応混合物の容量を20Lに減少させた）。トルエン（10.6kg）を添加し、有機物質を溶解した。8%炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、反応混合物のpH値を6～9の間に調整した（有機相のpH値は8～9であり、これはpH試験紙（pH paper）により示された）。この溶媒を十分な減圧下でエバポレートし、残渣をトルエン（2×28.0kg）で追試し、水含量を0.5%に減少させた。各追試後に、アリコートを-15/-15比および水含量について分析した。結果を以下の表に記述する。

## 【0371】

## 【化286】

トルエン溶液	$\alpha$ -15 / $\beta$ -15	水の容量
第一の28.0kgの トルエン添加後	2回の試験より87.5/12.5 および89.0/11.0	未計測
第2の28.0kgの トルエン添加後	89.6/10.4	0.055%

得られた混合物を、セライトをとおして濾過した[使用前にセライト545（2.1kg）を、4.5kgのトルエンでリーンスした]。トルエンを使用して、セライトの残留産物をリーンスし、濾液および4回のリーンス液を合わせた。バッチにより、15の54.4kgのトルエン溶液（-15の実際の収率、74.0%）を褐色液体として生成した。

## 【0372】

あるいは、この反応を、適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）中でHFを使用して達成し得る。例示的な手順は以下のとおりである。

## 【0373】

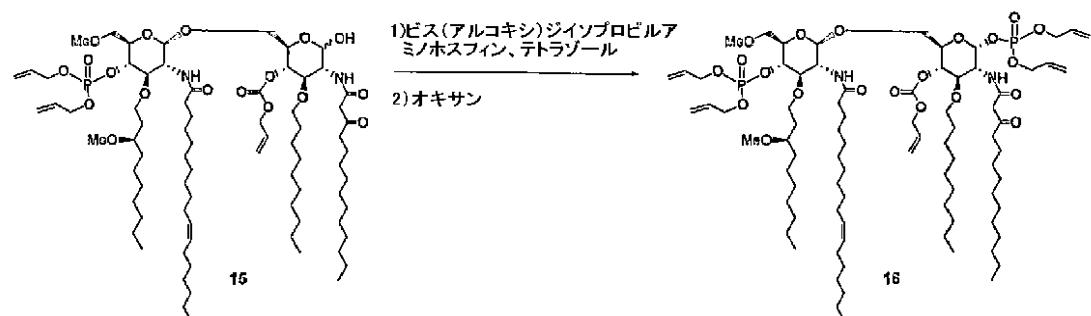
テフロン（登録商標）の容器内において、215mLのメチレンクロリド中の161.3gの二糖類14の溶液を、474mLのアセトニトリル中で、150mLの48%フッ化水素酸溶液に添加した。4時間後、この混合物を、500mLの水に注いだ。この混合物を、メチレンクロリドで2回抽出した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、そしてこの溶媒を減圧下で除去した。残渣を、シリカのクロマトグラフィーにかけた。勾配溶出（メチレンクロリド：酢酸エチル：メタノール 500:500:20～500:500:160）により、黄色の蝶状ゴムを得た。

## 【0374】

（工程3：化合物16の調製）

## 【0375】

## 【化287】



719 mg の二糖類 15 を、メチレンクロリドに溶解し、硫酸ナトリウム (1.4 g) を添加した。ジアリルジイソプロピルホスホルアミド (189 μL) およびテトラゾール (162 mg) を添加し、この混合物を 10 分間攪拌し、次いで -78 に冷却した。メチレンクロリド (4 mL) 中の m - クロロペルオキシ安息香酸 (192 mg) の溶液を滴下した。この混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液、および炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてこの溶媒を減圧下で除去した。この残渣をクロマトグラフィーに供し、660 mgを得た。

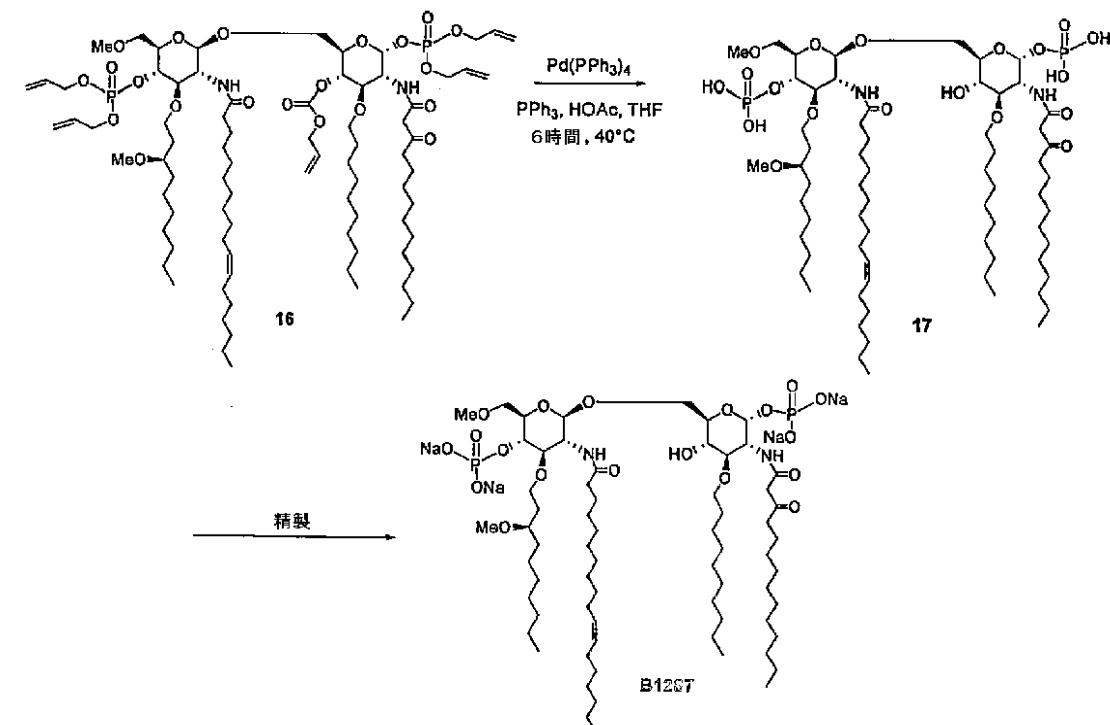
## 【0376】

20

(工程4: B1287の調製)

## 【0377】

## 【化288】



自動攪拌器を備え、窒素ガスを行きわたらせた (Blanket) 100 L のガラスラインのインコネル (Inconel) 合金反応器を、底部の排出弁への処理用水のくみ出しを介する反応器の流水洗浄によって使用のために準備し、その間、弁分枝 (valve tree) の上部を通して排出した。流水洗浄プロセスを 5 分間にわたってそのままにし、5 分後に流水洗浄を停止して、反応器内に存在する水を不純物について確認した。

50

この水を排出した。メタノールを、水の流水洗浄プロセスについて上記に類似する形式において反応器をとおしてくみ出した。洗浄メタノールを排出して廃棄した。THFを、水の流水洗浄プロセスについて上記に類似する形式において反応器をとおしてくみ出した。洗浄THFを、排出して廃棄した。次いで、反応器を、新鮮なTHFのおよそ半分で充填した。THFを、その後、コンデンサシステムを介して還流し、30分後に、THFを排出して廃棄した。次いで、反応器を、40分間、50トル未満の減圧下に静置した。この次に反応器を窒素ガスで洗浄した。

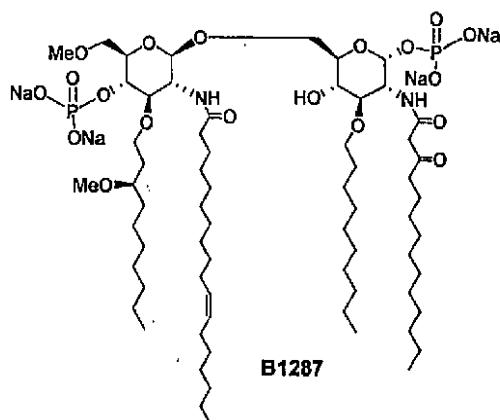
### 【0378】

低水THF中の化合物16の溶液を、8.80kgのTHFを13.90kgの以前の反応からの生成物の油状物と混合することにより調製した。トリフェニルホスフィン固体(2.22kg、8.46mol)を、100Lのガラスラインの反応器に添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3.22kg、2.79mol)を反応器の出入り口に取り付けられた窒素をバージしたグローブバッグの使用により、反応器に移した。次いで、反応器を13.30kgの低水THFで充填し、自動攪拌を開始した。1時間攪拌した後、15.21kgの2倍希釈の酢酸を添加した。次いでTHF中において、化合物16の溶液の添加を、およそ1時間の期間にわたって添加させるような速度で開始した。25で開始し、内部の反応温度は、1時間の添加の終了時に33.8であった[これは、15/THFの添加の早い段階で反応器のジャケットの循環を停止することにより達成した。次いで、添加中の50分の時において、ジャケットの温度をその後の反応期間のための準備において、40に設定した。]。次いで、この反応を40~42

に温めた。この反応溶液をHPLC分析のために定期的にサンプリングした。6時間後に、反応が完了したと判断した。10トルでの減圧蒸留を、ジャケット温度25~35で行った。蒸留の2時間後、27.03kgの褐色油状物が残った。この油状物を、精製の第1段階において、分配のために、計量した(tared)7つの回転エバポレーション球状容器に排出することにより、7つの部分に分離した。この油状物は、HPLCによって決定する場合、18.41重量%(4.98kg)の所望の生成物17を含有した。これはまた、GCにより決定する場合、1.92重量%(0.52kg)のTHFおよび29.40重量%(7.95kg)のHOAcも含有した。化合物17(全体の収率6.9%(3.79mol))を、化合物14(5.47mol)より得た。化合物17をさらに精製し、最終生成物B1287を得た。特定の実施形態において、精製プロセスは、(i)イオン交換クロマトグラフィー、(ii)POROS 50 R2、メタノール、および(iii)NaOH水溶液での処理を包含する。

### 【0379】

### 【化289】



10

20

30

40

---

フロントページの続き

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表平11-506793(JP, A)  
国際公開第01/037843(WO, A1)  
国際公開第97/011708(WO, A1)  
特開平05-194470(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 15/04  
CA/REGISTRY(STN)